

**Beitrag zur Pathogenese
der Mönckeberg'schen Mediasklerose
und ihrer klinischen Bedeutung**

Manfred Michael Zimmermann

*Diss.
München
1905*

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. N. Zöllner

BEITRAG ZUR PATHOGENESE DER
MÖNCKEBERG'SCHEN MEDIASKLEROSE
UND IHRER KLINISCHEN BEDEUTUNG

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Manfred Michael Zimmermann

aus

München

19 84

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. F. D. Goebel

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. N. Zöllner

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 17. 01. 1985

Herrn Prof. Dr. med. N. Zöllner danke ich für die Überlassung des Themas sowie für die Arbeitsmöglichkeit in der Medizinischen Poliklinik der Universität München.

Mein Dank gilt ferner Herrn Dr. med. L. Wallrapp aus der Chirurgischen Poliklinik Innenstadt der Universität München für die Bereitstellung von Archivmaterial.

Für die großzügige Überlassung der benötigten Röntgenaufnahmen sowie die sachkundige Unterstützung bin ich Frau Dr. med. H. Schälzky und Herrn Prof. Dr. med. K. W. Frey aus der Zentralen Röntgenabteilung der Poliklinik München zu Dank verpflichtet.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. H. S. Fuessl und Herrn Prof. Dr. med. F. D. Goebel für die stets intensive Unterstützung und die fachkundige Führung und Beratung ohne die diese Arbeit wohl nicht zustande gekommen wäre.

I N H A L T S A N G A B E

Seite

I: <u>EINLEITUNG</u>	1
II: <u>PATIENTEN UND METHODEN</u>	6
<u>PATIENTEN</u>	6
60 Patienten nach lumbaler Sympathektomie	6
160 Patienten mit angiographisch gesicherter obliterierender Angiopathie	6
<u>METHODEN</u>	6
A: <u>Anamnese:</u>	12
I. Basisdaten	12
II. Risikofaktoren für arterielle Gefäßerkrankung	12
B: <u>Klinische Untersuchung und Befund:</u>	12
I. Größe und Gewicht	12
II. Übergewicht	12
III. Blutdruck	13
IV. Blutuntersuchung	14
V. Urinuntersuchung	14
VI. Diabetes mellitus	14
VII. Durchblutungsverhältnisse der unteren Extremität	15
C: <u>Radiologische Untersuchung:</u>	15
D: <u>Auswertung:</u>	17

III: <u>ERGEBNISSE</u>	18
Untersuchung an 60 Patienten nach lumbaler Sympathektomie	18
A: <u>Radiologische Untersuchung:</u>	18
B: <u>Anamnestiche Angaben und deren Beziehung zur Mediasklerose:</u>	19
I. Geschlecht	19
II. Alter	19
III. Rauchen	21
IV. Koronare Herzkrankheit	21
C: <u>Klinische und laborchemische Befunde und deren Beziehung zur Mediasklerose:</u>	22
I. Übergewicht	22
II. Blutdruck	22
III. Blutuntersuchung	22
IV. Urinuntersuchung	24
V. Diabetes mellitus	24
D: <u>Lumbale Sympathektomie und deren Beziehung zur Mediasklerose:</u>	26
I. Durchblutungsverhältnisse nach lumbaler Sympathektomie	26
II. Mediasklerose nach lumbaler Sympathektomie	27
a: Beidseitige Sympathektomie	28
b: Einseitige Sympathektomie	28
III. Vergleich von Diabetikern und Nichtdiabetikern nach lumbaler Sympathektomie	31
IV. Verlaufsbeobachtung	32

Untersuchung an 160 Patienten mit angiographisch gesicherter obliterierender Angiopathie	34
---	----

A: <u>Radiologische Untersuchung:</u>	34
---------------------------------------	----

I. Weichteilröntgenaufnahmen	34
II. Angiographien	35
III. Korrelation zwischen obliterierender Angiopathie und Mediasklerose	36

B: <u>Anamnestische Angaben und deren Beziehung zur Mediasklerose:</u>	37
--	----

I. Geschlecht	37
II. Alter	37
III. Rauchen	38
IV. Koronare Herzkrankheit	38

C: <u>Klinische und laborchemische Befunde und deren Beziehung zur Mediasklerose:</u>	39
---	----

I. Übergewicht	39
II. Blutdruck	39
III. Blutuntersuchung	39
IV. Diabetes mellitus	40

D: <u>Ultraschall-Dopplerbefunde bei Mediasklerose:</u>	41
---	----

IV: <u>DISKUSSION</u>	51
-----------------------	----

V: <u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	60
---------------------------	----

VI: <u>LITERATUR</u>	63
----------------------	----

I. EINLEITUNG

Im Jahre 1903 beschrieb MÖNCKEBERG (30) eine spezielle Form von Gefäßverkalkung, die sich deutlich vom bekannten Bild der Arteriosklerose unterschied. Die Mönckeberg'sche Sklerose oder Mediasklerose tangiert nicht die Intima der Gefäße und deren Endothelschicht, wie dies bei der Arteriosklerose der Fall ist, sondern sie folgt streng der an Muskelfasern und elastischen Netzen reichen Media.

Nach LINDBORN (28) und PIPER (37) imponiert die Arteriosklerose als eine unregelmäßige, zufällige Anordnung von Verkalkungsherden entlang der Längsachse der Arterie. Diese sind das Ergebnis einer chronisch fortschreitenden Erkrankung der Arterien mit Ablagerung pathologischer Stoffwechselprodukte, Gewebswucherung und Wandumbau.

Initial entsteht ein zunächst reversibles Intimaödem, das durch Proliferation der Endothelzellen und durch Einlagerung von feintropfigen Lipoproteiden zwischen die Bindegewebsfasern der Intima sowie durch sekundäre Phagozytose der Fetttropfen durch myocytäre Speicherzellen in eine Lipoidose übergeht. Durch starke Vermehrung der Bindegewebsfasern der Intima kommt es zur Sklerosierung der Arterienwand, die sekundär durch Einlagerung von Mukopolysacchariden und Ca-Phosphat verkalkt. Die Arteriosklerose führt somit sowohl zu einer Schädigung der Gefäßwand als auch zu einer klinisch bedeutsamen Einengung des Gefäßlumens. (16)

Im Gegensatz hierzu erscheint die Mediasklerose als ein ausgedehntes Verkalkungsband, welches sich entlang des Gefäßes über weite Bereiche erstreckt. Der radiologische Nachweis der Mediasklerose gelingt leicht durch eine Weichteilröntgenaufnahme der betroffenen Areale, wobei die verkalkten Gefäßbereiche in zweierlei Form imponieren können. (14)

Liegt der Strahlengang parallel zum Gefäß, so erkennt man eine deutliche, ringförmige Opazität, die der zirkulären Verkalkung der Gefäßwand entspricht.

Liegt der Strahlengang senkrecht zum Gefäßverlauf, so treten die Arterien als deutliche Verkalkungsbahnen hervor, die in beiden Randzonen eine stärkere Opazität zeigen als in der Mittelzone.

Dieses Phänomen beruht darauf, daß ein zirkulär verkalktes Gefäß bei senkrechter Projektion in den Randbereichen tangential durchstrahlt wird, im Mittelbereich jedoch senkrecht. Es ergeben sich somit projektionsbedingte Unterschiede in der Dicke der erfaßten Verkalkungsherde, was optisch den Eindruck eines Doppelstranges, ähnlich einer Eisenbahnlinie ergibt. EDMONDS et al. (14) bezeichnen diese Form der Verkalkung deshalb als " pipe-stem oder tramline ". In einer Vielzahl der beobachteten Fälle wird dieses Doppelband durch regelmäßig angeordnete, nicht verkalkte Bezirke unterbrochen, wodurch die verkalkten Bereiche segmentartigen Charakter erhalten. Die Ursache ist unbekannt. Mikroskopisch betrachtet ist die Mönckeberg'sche Mediasklerose durch degenerative Veränderungen in der Media der betroffenen Arterien gekennzeichnet. Charakteristisches Merkmal ist hierbei ein Verlust an glatten Muskelzellen. Nach LACHMAN et al. (27) sind die glatten Muskelzellen nur unscharf begrenzt und in ihrer Zahl vermindert. Zellkerne sind oft nicht nachweisbar und im Cytoplasma finden sich Calcium-Einlagerungen in Form von feinkörnigen, basophilen Granula. Der Hauptanteil des Calciumsalzes liegt aber, zumindest im Initialstadium, im Perimysium, wo es dann später, wahrscheinlich wegen Druckatrophien durch die Calcium-Einlagerungen, zu Schädigungen und Nekrosen der glatten Muskelzellen kommt. Die verkalkten Zonen weisen aber weder Anzeichen entzündlicher Reaktionen auf, noch reagieren die angrenzenden Intima- und Adventitiabereiche. (16)

LACHMAN et al. (27) stellten ferner fest, daß die Verkalkung ihren Ausgang meist in der Membrana elastica interna nimmt und nur einen Teil der Media betrifft.

Die Prädelektionsstellen der Mediasklerose sind die mittelgroßen bis kleinen arteriellen Gefäße vom muskulären Typ. Aufgrund neuerer Beobachtungen konnten die Verkalkungszonen nicht nur in den Unterschenkelgefäßen, die zunächst als einziger Manifestationsort angesehen worden waren, nachgewiesen werden, sondern auch in den Gefäßen des Oberschenkels und der oberen Extremitäten. (48)

In seltenen Fällen sind auch intraabdominale Arterien sowie Herz- und Nierengefäße betroffen. (9, 33, 47)

REINHARDT (42) beschreibt einen Fall von Mönckeberg'scher Nierenarterienverkalkung. LACHMAN et al. (27) weisen in einem Fall eine geringgradige Mediasklerose der Herzkranzgefäße nach. MORAN et al. (32) fanden eine "idiopathische" Form der Mönckeberg'schen Sklerose beim Säugling und Kleinkind.

Durch die strenge anatomische Zuordnung der Verkalkungsherde auf die Media der Arterien ohne Intimaproliferation kommt es bei der Mönckeberg'schen Sklerose im Gegensatz zur Arteriosklerose zu keiner Verengung des Gefäßlumens und somit auch nicht zur Ischämie in Extremitäten oder Organen (30, 31, 34, 48, 49).

Ätiologie und Pathogenese der Mönckeberg'schen Mediasklerose blieben bis heute unklar. Im Tierexperiment an Katze, Ziege oder Kaninchen kann durch Injektion von Vitamin D oder Adrenalin das Auftreten einer Mediasklerose provoziert werden, wobei neben Ohr- und Beinarterien auch die Aorta befallen wird (10, 13, 15, 21). Ebenso kann durch einen über längere Zeit stark erhöhten Gefäßtonus eine Mediaverkalkung ausgelöst werden (5).

Eine Übertragbarkeit dieser tierexperimentell gefundenen Ergebnisse auf die Entstehung der Mönckeberg'schen Sklerose beim Menschen ist jedoch nicht sicher. So befällt die Verkalkung beim Tier gewöhnlich auch die Aorta, ein Gefäß vom elastischen Typ, welches beim Menschen nicht betroffen ist. Im Initialstadium geht beim Tierversuch der Einlagerung von Calciumsalzen oft eine Medianekrose der Aorta voraus; ein Bild, das auch beim Menschen als Erdheim-Gsell'sche Medianekrose der Aorta beobachtet wird, ohne daß es hier zu einer sekundären Kalkablagerung käme (10).

Da die experimentelle Erzeugung der Mediasklerose beim Menschen ähnlich beim Tier nicht vertretbar ist, versuchte man daher durch klinische und laborchemische Untersuchungen von Patienten mit Mediasklerose die Pathogenese dieser Gefäßveränderung zu erhellen.

BOWEN et al. (7) fanden zunächst einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Mediasklerose und dem Vorliegen eines Diabetes mellitus. Auch andere Erkrankungen wie Gicht und chronische Polyarthritiden wurden damit in Verbindung gebracht. (36)

JANKA et al. (24) und NEUBAUER (35) konnten eine Verbindung zwischen Mönckeberg'scher Mediasklerose und Diabetes mellitus statistisch gesichert belegen, ohne aber eine Kausalität angeben zu können.

Nach EDMONDS et al. (14) tritt die Mediasklerose bei Diabetikern mit Neuropathie nicht nur wesentlich häufiger, sondern auch wesentlich ausgeprägter auf als bei Diabetikern ohne Neuropathie. Sie schlußfolgerten, daß eine durch den Diabetes mellitus bedingte Störung des autonomen Nervensystems, welches die glatten Muskelzellen der Gefäße innerviert, zu morphologischen Veränderungen der Media führen könnte.

Wird die Mönckeberg'sche Sklerose also unmittelbar durch die Stoffwechselstörung, insbesondere den Diabetes mellitus, oder mittelbar durch eine metabolische Schädigung des autonomen Nervensystems der Gefäße hervorgerufen?

Der Diabetes mellitus wäre somit als auslösender Faktor der Neuropathie nur indirekt als Ursache der Mediasklerose anzusehen (50, 54).

Um diese Frage zu klären wird als Modell für eine objektiv und sicher zu erfassende " künstliche " Neuropathie die lumbale Sympathektomie gewählt. Dies ermöglicht im interindividuellen Vergleich bei gesicherter Neuropathie eine Gegenüberstellung von Diabetikern und Nicht-Diabetikern, um eventuelle Einflüsse einer Stoffwechselentgleisung auf die Entstehung der Mediasklerose festzustellen. Im intraindividuellen Vergleich, bei einseitiger Sympathektomie, kann die neurogene Theorie isoliert betrachtet werden, da sämtliche Stoffwechselfparameter identisch sind und somit außer Acht gelassen werden dürfen.

Neben den pathogenetischen Gesichtspunkten soll auch noch die Bedeutung der Mediasklerose für die Kliniker geklärt werden. Nach REIMANN et al. (41) kann die Mönckeberg'sche Sklerose die Gefäßwände derart starr machen, daß bei der Blutdruckmessung nach Riva-Rocci eine periphere "Pseudohypertonie" vorgetäuscht wird. Dies ist insbesondere dann von entscheidender Bedeutung, wenn neben der üblichen Blutdruckmessung nach Riva-Rocci eine Bestimmung des systolischen Knöchelarteriendruckes mit Manschette und Doppler-Ultraschallsonde erfolgen soll.

Die Doppler-sonographische Untersuchung wird nach BOLLINGER et al. (6) als zuverlässige, nicht invasive Methode zur Diagnostik der obliterierenden Angiopathie angesehen. Hierzu wird aus der Differenz zwischen dem nach Riva-Ricci gemessenen systolischen Arteriendruck im Oberarm und dem doppler-sonographisch ermittelten Wert der Unterschenkelarterien ein Rückschluß auf die Schwere und die Ausdehnung der Gefäßerkrankung der Beinarterien gezogen.

Welchen Einfluß hat aber das Vorliegen einer Mediasklerose auf die Aussagekraft der doppler-sonographischen Diagnostik?

Um diesen Punkt zu klären, werden Patienten, bei welchen das Ausmaß der Gefäßschädigung bereits angiographisch gesichert ist, doppler-sonographisch nachuntersucht. Bei einem gewissen Prozentsatz der Probanden ist auch eine Mediasklerose radiologisch nachweisbar. Folglich kann man überprüfen, ob das Vorliegen einer Mönckeberg'schen Sklerose eine gehäufte Diskrepanz zwischen angiographisch und doppler-sonographisch ermittelten Befunden bedingt und somit die Aussagekraft der Doppler-Ultraschall Diagnostik einschränkt.

II. PATIENTEN UND METHODEN

PATIENTEN:

Kollektiv I: Untersuchung an 60 Patienten nach lumbaler Sympathektomie

Anhand der Operationsbücher der Chirurgischen Klinik wurden 300 Patienten ausfindig gemacht, bei denen in den Jahren 1974-1977 wegen Durchblutungsstörungen in den Beinen eine ein- oder beidseitige lumbale Sympathektomie durchgeführt wurde. 60 dieser Patienten konnten nachuntersucht werden.

Kollektiv II: Untersuchung an 160 Patienten mit obliterierender Angiopathie

Aus dem Archiv der Zentralen Röntgenabteilung der Poliklinik wurden 160 Angiographien von Patienten mit einer obliterierenden Angiopathie zur Verfügung gestellt. In der Medizinischen Poliklinik konnten alle diese Patienten ebenfalls untersucht werden.

METHODEN:

Zur Erfassung der anamnestischen, klinischen, laborchemischen und radiologischen Daten wurde je ein spezieller Befundbogen entwickelt.

Befundbogen I für das Kollektiv I

Befundbogen II für das Kollektiv II

Zusätzlich wurden für das Kollektiv II benötigt:

- Ein Gefäßschema zur graphischen Darstellung von Lokalisation und Ausdehnung der im Angiogramm festgestellten pathologischen Gefäßveränderungen.
(Befundbogen III)

- Ein Schema des Knochenskelettes beider Vorfüße zur graphischen Darstellung der radiologisch ermittelten Ausdehnung einer vorhandenen Mediasklerose.
(Befundbogen IV)

Die aus Befundbogen III und Befundbogen IV ermittelten Ergebnisse wurden dann zur detaillierten Auswertung und zur Vergleichsanalyse in die entsprechenden Spalten von Befundbogen II übertragen.

Name: _____ Vorname: _____

Geb.Dat.: _____ Alter: _____ Jahre Geschlecht: ♂ ♀

Sympathektomie: _____ re li bds

Hypertonie: nein ja Seit: _____ behandelt mit: _____

Diabetes: nein ja Seit: _____ behandelt mit: _____

Gangrän: nein ja

Claudicatio: nein ja Seit: _____ Gehstrecke: _____ m

Hypercholesterinämie: nein ja Wert: _____

Rauchen: nein Seit wann: _____ Jahre

ja Seit wann: _____ Jahre Menge: _____ ST.

Coronare Herzkrankheit: Angina pectoris nein ja

Path. EKG nein ja

B E F U N D E

Größe: _____ cm Gewicht: _____ kg

Broca-Index: _____

Rechts

Links

RR: _____ / _____

_____ / _____

A.fem. Puls: _____ Ger.: _____ Puls: _____ Ger.: _____

A.pop. Puls: _____ Ger.: _____ Puls: _____ Ger.: _____

A.d.p. Puls: _____ Doppler: _____ Puls: _____ Doppler: _____

A.t.p. Puls: _____ Doppler: _____ Puls: _____ Doppler: _____

MS: 0 I II III 0 I II III

HbA₁: _____ Diab: _____

Chol.: _____ TG: _____ Kreatinin: _____

Urinstatus: Eiweiß _____

Name: _____ Vorname: _____

Geb. Dat.: _____ Geschlecht: ♂ ♀

Alter: _____ Jahre

Größe: _____ cm Gewicht: _____ kg

Broca-Index: _____

Risikofaktoren:1) Übergewicht: ja nein
 2) Rauchen: akt. ja nein Menge: 1-10 ☐
 ex. ja nein 11-20 ☐
 >20 ☐
3) Cholesterin: _____4) Triglyceride: _____5) Blutdruck RR: _____ / _____

Doppeldruck: R: _____ / _____ L: _____ / _____

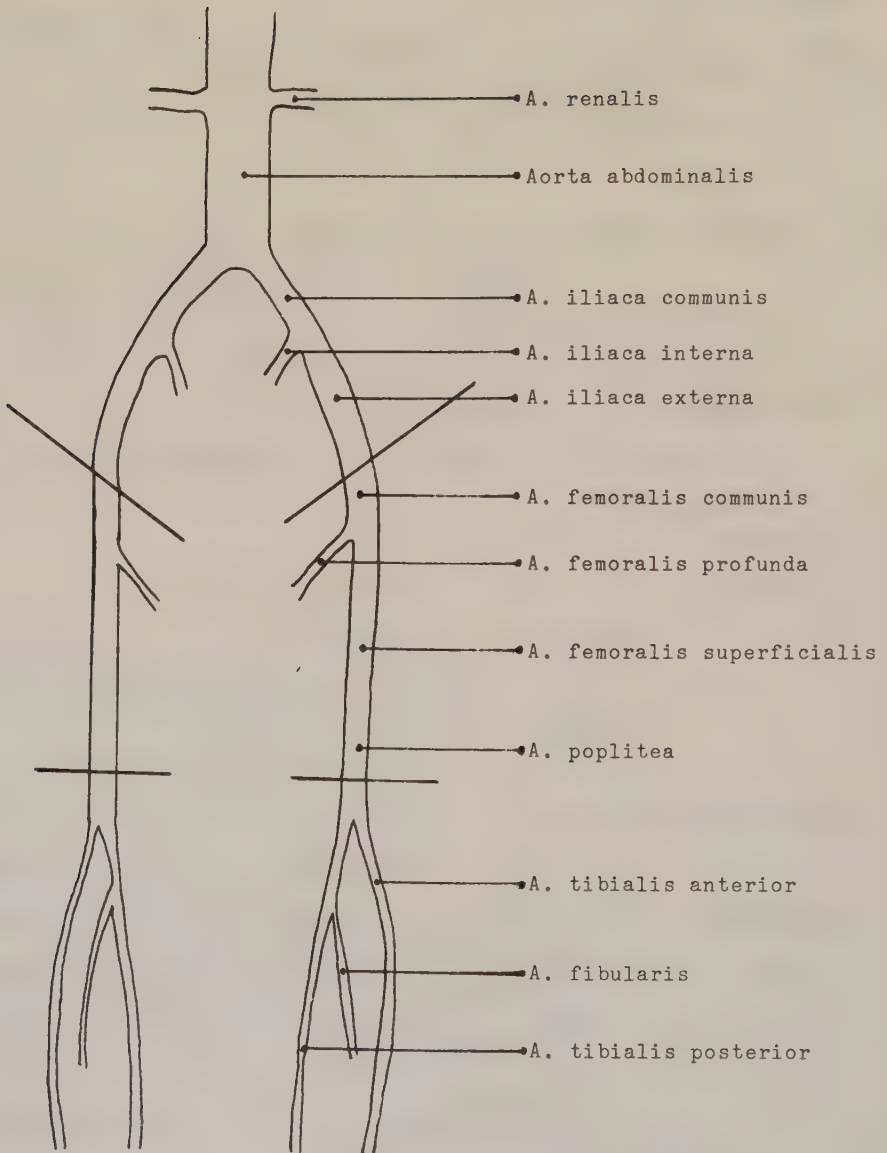
Hypertonie: ja nein6) EKG/KHK: ja nein7) Diabetes: ja neina) D'-Dauer: _____ Jahreb) D'-Form: _____c) Behandlung: ja nein

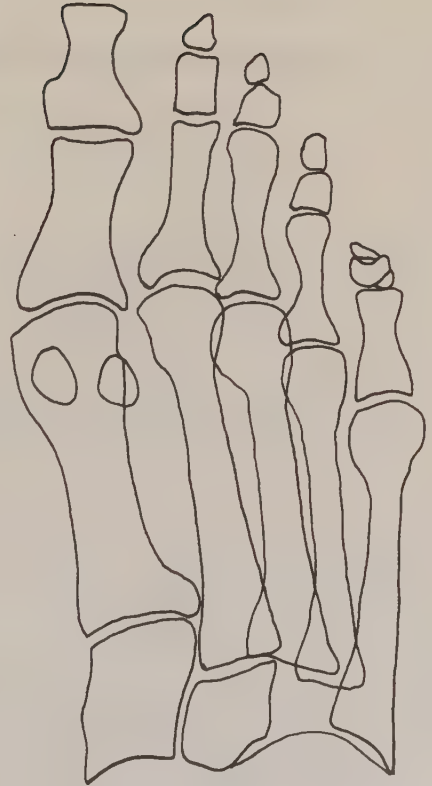
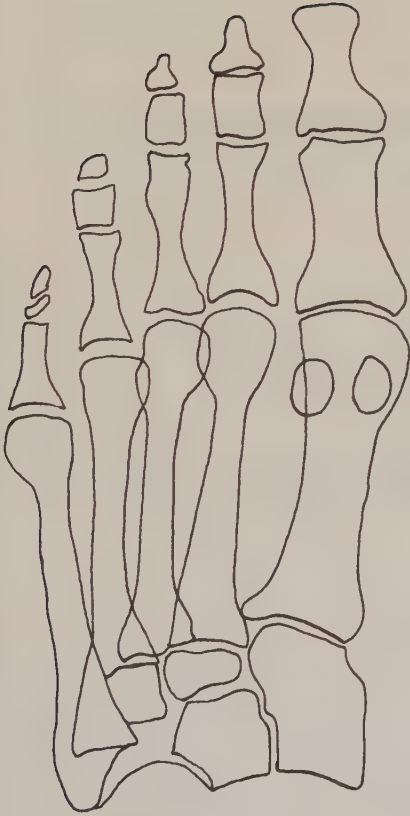
seit: _____ Jahre mit: _____

Mediasklerose: R: 0 I II III

L: 0 I II III

<u>Arteriosklerose:</u>	R:	☐	Becken	L:	☐	Becken
		☐	O'-Schenkel		☐	O'-Schenkel
		☐	U'-Schenkel		☐	U'-Schenkel
<u>Arteriosklerose:</u>		☐	Verschluß		☐	Verschluß
		☐	Stenose		☐	Stenose
		☐	filiforme Stenose		☐	filiforme Stenose





Befundbogen IV

A: ANAMNESE:

Bei beiden Kollektiven wurden erfragt:

I. Basisdaten

- a: Name, Vorname
- b: Alter
- c: Geschlecht

II. Risikofaktoren für eine arterielle Gefäßerkrankung

- a: Hypertonie (Therapie und Dauer)
- b: Koronare Herzkrankheit
 - Angina pectoris
 - Herzinfarkt
- c: Hypercholesterinämie
- d: Rauchgewohnheiten
- e: Diabetes mellitus (Typ, Therapie und Dauer)

Zusätzlich wurde in Kollektiv I nach einer Claudicatio intermittens sowie der derzeitigen Gehstrecke der Patienten gefragt.

B: KLINISCHE UNTERSUCHUNG UND BEFUND:

Bei beiden Kollektiven wurden bestimmt:

I. Größe und GewichtII. Übergewicht

Zur Klassifizierung des Übergewichts wurde der Broca-Index (51) herangezogen.

Als mathematische Formel zur Ermittlung des Broca-Index BI gilt:

$$BI = \frac{\text{Körpergewicht (kg)}}{\text{Körperlänge (cm)} - 100}$$

In statistischen Großuntersuchungen wurde in Abhängigkeit vom Alter und Geschlecht ein Mittelwert $\bar{x}$ und ein 2S Bereich festgelegt, wobei S die Standardabweichung ist.

Eine Überschreitung des 2S Bereiches wird definitionsgemäß als Übergewicht bezeichnet.

Die entsprechenden Werte für $\bar{x}$ und 2S sind aus Tabelle I zu entnehmen.

GESCHLECHT	MÄNNLICH		WEIBLICH	
ALTER (JAHRE)	$\bar{x}$	2S	$\bar{x}$	2S
< 50	1,05	1,24	0,95	1,20
50 - 59	1,03	1,20	1,02	1,25
> 59	1,04	1,22	1,03	1,28

Tabelle I: Broca-Index nach (51)

III. Blutdruck

Der Blutdruck wurde bei allen Patienten nach Riva-Rocci an beiden Oberarmen bestimmt. Hierzu wurden die Patienten horizontal gelagert und die Messung wurde erst nach einer Ruhe- und Entspannungszeit von 5 Minuten vorgenommen. Als kritischer Grenzwert wurde gemäß den Kriterien der WHO ein Druck von 160 / 95 mm Hg angesehen. Die Einstufung als Hypertoniker erfolgte hauptsächlich aufgrund der anamnestischen Angaben, da eine mehrzeitige Messung an verschiedenen Tagen nicht möglich war.

IV. Blutuntersuchung

Es wurden enzymatische Analysen nach Standardmeßmethoden (43, 53) durchgeführt für:

- a: Cholesterin
- b: Triglyceride
- c: Kreatinin
- d: Blutzucker

In Anlehnung an die gängige Literatur wurde festgesetzt (37):

Als Normalbereich für die Serumkonzentrationen gelten:

- a: Cholesterin: < 250 mg / 100 ml
- b: Triglyceride: < 200 mg / 100 ml
- c: Kreatinin: < 1,2 mg / 100 ml
- d: Blutzucker: < 120 mg / 100 ml
(nüchtern)

V. Urinuntersuchung

Zur Feststellung einer Nephropathie wurde der Urin auf Zucker und Eiweiß untersucht.

VI. Diabetes mellitus

Die Qualität der Stoffwechseleinstellung wurde bei jedem Patienten anhand zweier verschiedener Untersuchungsmethoden beurteilt.

- a: Bestimmung des Nüchtern-Blutzuckers nach der Glucose-Oxidase-Methode (37)
- b: Bestimmung des Hb A₁ Wertes mit der Mikrosäulenmethode (Fa. Panchem Kleinwallstadt)
Als Normalbereich gilt: 4,8-8,5% (19, 22, 26, 52)

VII. Durchblutungsverhältnisse der unteren Extremitäten

Zur Erfassung der Durchblutungsverhältnisse an den unteren Extremitäten wurden die Pulse an den üblichen Palpationsstellen getastet und die Arterien auskultiert. Es wurde auf klinisch sichtbare Zeichen einer schweren Ischämie wie Ulcera und Gangrän geachtet.

Die Messung des systolischen Arteriendruckes in der Peripherie erfolgte an der A. tibialis posterior und der A. dorsalis pedis mit Hilfe der Doppler-Sonographie (20, 44) am horizontal liegenden Patienten nach einer Ruhe- und Entspannungsphase von 5 Minuten.

C: RADIOLOGISCHE UNTERSUCHUNG

Bei beiden Kollektiven wurden zur Erfassung der Mediasklerose Weichteilröntgenaufnahmen beider Vorfüße angefertigt. Es wurde mit handelsüblichem 18 x 24 cm Film gearbeitet, wobei der Zentralstrahl im rechten Winkel zum Objekt ausgerichtet wurde. Bei allen Aufnahmen wurde ein anterior-posteriorer Strahlengang ohne Vergrößerung benutzt, der Focus betrug 1,2 mm, der Film-Focus Abstand 100 cm.

Ferner wurde die gesamte Studie nach einem vorher festgelegten System und mit demselben Röntgengerät durchgeführt.

Die Mönckeberg'sche Mediasklerose erscheint bei dieser Aufnahmetechnik entweder als ringförmiger Verkalkungsherd oder als eine mehr oder weniger kontinuierliche Linie entlang einer oder beider Seiten der Arterie. Um die Ausdehnung der Verkalkung quantitativ zu erfassen, wurde deren Länge in mm auf dem Röntgenbild abgemessen. Als Meßpunkt wurde stets der Raum zwischen erstem und zweitem Os metatarsale gewählt.

Die Auswertung der Röntgenbilder und die Klassifizierung der Befunde wurden durch einen unabhängigen Untersucher ohne Kenntnis der zugehörigen Befunde, insbesondere der Seitenlokalisation der vorangegangenen Sympathektomie, vorgenommen.

Das Ausmaß der Mediaverkalkung wurde in 4 Schweregrade eingeteilt:

Stadium 0 : keine radiologisch nachweisbare Verkalkung

Stadium I : ringförmiger Verkalkungsherd

Stadium II : streckenförmiger Verkalkungsstrang von < 20 mm Länge

Stadium III: streckenförmiger Verkalkungsstrang von > 20 mm Länge

Da die lumbale Sympathektomie bei allen 60 Probanden in einem begrenzten Zeitraum von 1974-1977 vorgenommen worden war, konnte die Zeitabhängigkeit bei der Entwicklung der Mediasklerose nicht untersucht werden. Vielmehr wurde das Patientengut nach der Seitenlokalisation der Operation selektiert.

Bei den 160 Patienten des Kollektiv II wurde eine Angiographie der unteren Extremitäten vorgenommen. Hierzu wurde meist die A. femoralis communis punktiert, in Ausnahmefällen war eine hohe Aortographie oder eine Katheterangiographie zur Erhebung eines exakten Befundes erforderlich. (23, 38, 40)

Zur Gefäßdarstellung wurde ein handelsübliches, jodhaltiges Kontrastmittel verwendet. Sämtliche Aufnahmen einschließlich der Leeraufnahmen wurden auf Kassettenfilm vom Format 35x35 cm aufgenommen, wobei mit rechtwinkliger Projektion gearbeitet wurde. Es wurden pro Extremität 4 Aufnahmen gemacht, sodaß der gesamte Verlauf der arteriellen Gefäße der unteren Extremität vom Beckenbereich bis zum Fuß verfolgt werden konnte. Die zeitliche Abfolge der Aufnahmen wurde dem Füllungsgrad der Gefäße mit Kontrastmittel entsprechend automatisch gesteuert. Alle 160 Patienten wurden mit demselben Röntgengerät angiographiert.

Die Ergebnisse der Arteriographie wurden maßstabsgerecht in das Gefäßschema auf Befundbogen III übertragen, wobei zwischen Verschuß, filiformer Stenose und Stenose unterschieden wurde.

Zur statistischen Auswertung wurden die registrierten pathologischen Befunde in 3 große Lokalisationsgruppen eingeteilt.

Die Einteilung erfolgte nach RATSCHOW (39) in:

Beckentyp : entsprechend einem aorto-iliacalen Befund

Oberschenkeltyp : entsprechend einem femoro-poplitealen Befund

Unterschenkeltyp: entsprechend einem peripheren Befund

Innerhalb einer Lokalisationsgruppe wurde jeweils nur der schwerwiegendere Befund registriert, d.h. bei gleichzeitigem Vorliegen einer Stenose und eines Verschlusses wurde nur dieser gewertet.

D: AUSWERTUNG:

Zur mathematisch statistischen Auswertung der Daten, sowie zur Überprüfung signifikanter Korrelationen wurde eine Computeranalyse durchgeführt. Diese Berechnungen wurden am Institut für Statistik und Biomathematik der Universität München nach dem ISBALL CB2 Programm erstellt.

Neben der Prozentwertberechnung wurden von allen Meßwerten der Mittelwert und die Standardabweichung berechnet. Statistische Signifikanzen wurden aus Kontingenztafeln nach der Chi-Quadrat Analyse ermittelt (45).

Bei der Bewertung des Verkalkungsgrades in beiden Beinen nach unilateraler lumbaler Sympathektomie in Kollektiv I wurde zur Überprüfung der statistischen Signifikanz der Vorzeichen-Test verwendet (12).

Unterschiede in der Mediasklerosefrequenz bei Diabetikern und Nichtdiabetikern in Kollektiv I wurden nach dem MANN-WHITNEY-Rank-Test analysiert (29).

III. ERGEBNISSE

UNTERSUCHUNG AN 60 PATIENTEN NACH LUMBALER SYMPATHEKTOMIE

A: RADIOLOGISCHE UNTERSUCHUNG

Bei der Auswertung der Weichteilröntgenaufnahmen der Vorfüße stellte sich bei 55 der 60 untersuchten Patienten eine Mönckeberg'sche Mediasklerose dar, d.h. 91,7% der Probanden zeigten die klassischen Zeichen einer Mediaverkalkung der FußArterien.

Die genaue Verteilung hinsichtlich der 4 Schweregrade der Verkalkung ist aus Abbildung 1 zu ersehen.

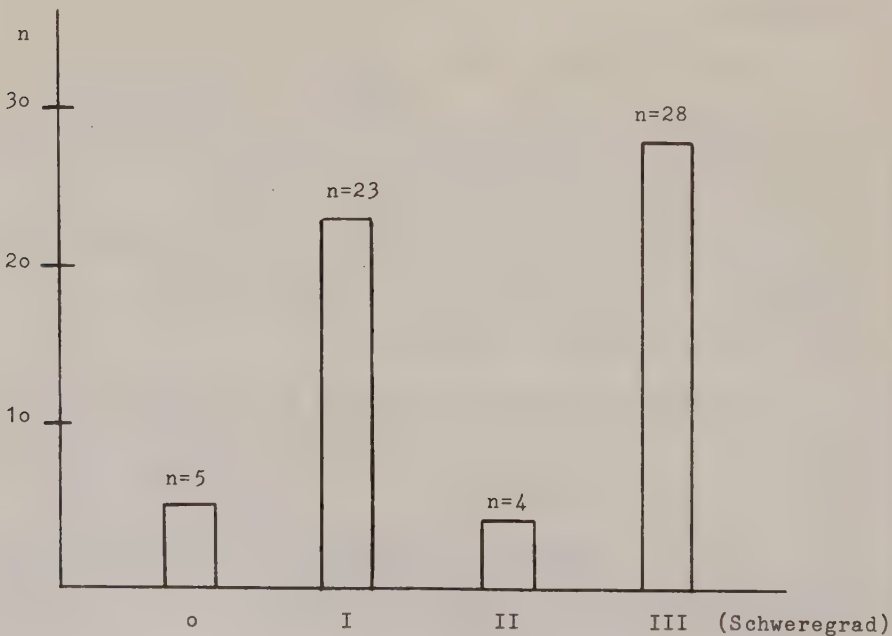


Abbildung 1: Verteilung der Patienten nach Schweregrad der Mönckeberg'schen Mediasklerose

B: ANAMNESTISCHE ANGABEN UND DEREN BEZIEHUNG ZUR MEDIASKLEROSE

I. Geschlecht

Wie Abbildung 2 zeigt, standen 53 männliche Probanden 7 weiblichen gegenüber.

Ein geschlechtsspezifischer Zusammenhang zur Mönckeberg'schen Sklerose konnte bei diesen Patienten nicht ermittelt werden. Die Mediasklerosefrequenz bei den Männern lag bei 90,6%, die bei den Frauen bei 100,0%, wobei die Anzahl der untersuchten Frauen sehr gering war.

II. Alter

Das mittlere Lebensalter zur Zeit der Untersuchung betrug $67,7 \pm 8,9$ Jahre. (Abbildung 2)

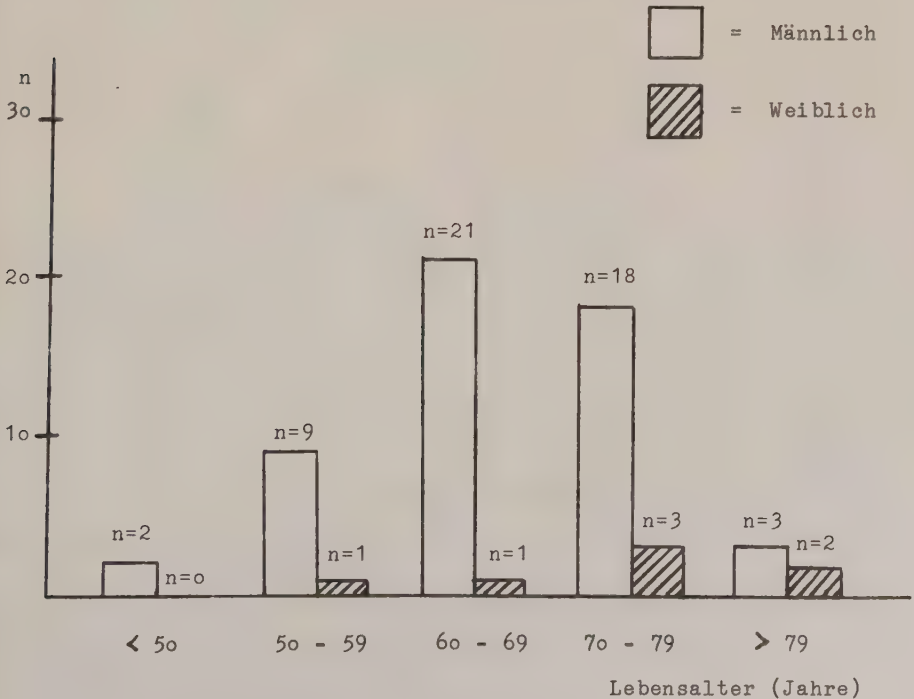


Abbildung 2: Verteilung der Patienten nach Alter und Geschlecht

In der Literatur (9, 48, 49) wird von einer Häufung der Mediasklerose mit zunehmendem Alter in einem Normalkollektiv berichtet.

Bei unserem Patientengut konnte für den Bereich ab dem 50. Lebensjahr eine durchschnittliche Mediasklerosefrequenz von 91,5% ermittelt werden, wobei mit steigendem Lebensalter keine statistisch signifikante Änderung eintritt.

Für den Bereich unter dem 50. Lebensjahr standen nur 2 Probanden zur Verfügung. Es läßt sich folglich hier keine statistisch gesicherte Aussage treffen.

In unserer Untersuchung an Patienten nach Sympathektomie läßt sich eine Abhängigkeit der Mediasklerosefrequenz vom Lebensalter nicht mehr erkennen. (Abbildung 3)

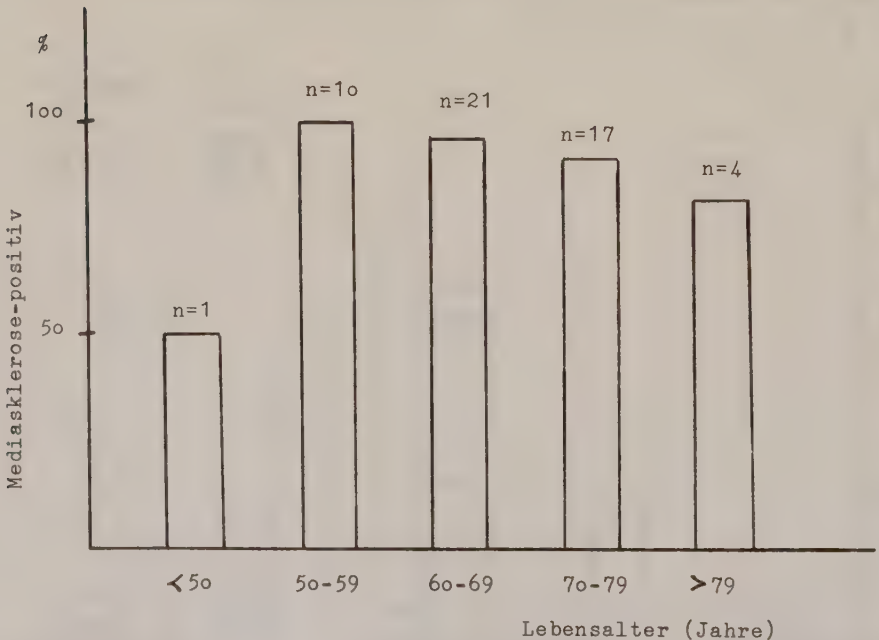


Abbildung 3: Zusammenhang zwischen Alter und Mediasklerose

III. Rauchen

Untersucht man das Patientengut hinsichtlich seiner Rauchgewohnheiten, so ergibt sich ein Anteil von 63,3% Nichtraucher. (Tabelle II)

Zigaretten / d.	o	1-10	11-20	> 20
n	41	7	6	6

Tabelle II: Verteilung der Patienten nach Zigarettenkonsum/d

Die Analyse der Mediasklerosefrequenz ergab für Nichtraucher eine Häufigkeit von 95,1%, für Raucher eine solche von durchschnittlich 84,2%, wobei mit zunehmendem Zigarettenkonsum pro Tag keine statistisch signifikante Änderung der Häufigkeit der Verkalkung einhergeht. (Tabelle III)

Das Rauchen tritt somit in unserem Kollektiv, zumindest als unmittelbarer Risikofaktor für das Entstehen der Mediasklerose, in den Hintergrund.

Zigaretten / d	o	1-10	11-20	> 20
Mediasklerose Positiv (n)	39	6	5	6

Tabelle III: Zusammenhang zwischen Zigarettenkonsum / d und Mediasklerose

IV. Koronare Herzkrankheit

Von den untersuchten 60 Probanden gaben 58,3% Symptome einer koronaren Herzkrankheit an, wobei Frauen und Männer gleichermaßen betroffen waren.

In Beziehung zur Mediasklerose gesetzt ergab sich keine statistisch signifikante Korrelation. Betrug die Mediasklerosehäufigkeit bei Probanden mit der Angabe einer koronaren Herzkrankheit 94,3%, so lag sie bei Probanden ohne Angabe einer koronaren Herzkrankheit bei 88,0% der Fälle.

C: KLINISCHE UND LABORCHEMISCHE BEFUNDE UND DEREN BEZIEHUNG ZUR MEDIASKLEROSE

I. Übergewicht

Von den untersuchten 60 Patienten hatten 7 (11,7%) nach Berechnung des Broca-Index Übergewicht. Konnte bei 100,0% der Übergewichtigen eine Mediasklerose nachgewiesen werden, so gelang dies bei den Normalgewichtigen in 90,7% der Fälle.

Es läßt sich folglich keine positive Korrelation zwischen einem erhöhten Körpergewicht und dem Auftreten der Mönckeberg'schen Mediasklerose für unser Kollektiv erkennen, da die Differenz statistisch nicht signifikant ist.

II. Blutdruck

Im Rahmen der bei der Pathogenese von Erkrankungen des arteriellen Gefäßsystems maßgeblich beteiligten Risikofaktoren ist auch auf die Hypertonie einzugehen.

In unserer Studie wurde ein erhöhter Blutdruck bei 30,0% der Untersuchten festgestellt. Diese vermuteten Hypertoniker wiesen in 88,9% der Fälle Anzeichen einer Mediasklerose auf, während die Patienten mit normalen Riva-Rocci Werten zu 92,9% eine Sklerose der Media hatten. Es konnte somit im Bezug auf die Hypertonie keine statistisch signifikante Korrelation zur Entstehung der Mönckeberg'schen Mediasklerose nachgewiesen werden.

III. Blutuntersuchung

32,0% der Probanden hatten eine Hypercholesterinämie, 48,0% eine Hypertriglyceridämie. Bei 46,0% der Patienten wurde eine zu hohe Serumkreatininkonzentration festgestellt. (Tabelle IV, V, VI)

Von den Probanden mit einer Hypercholesterinämie hatten 93,3% radiologisch sichtbare Zeichen einer Mediasklerose, von den Probanden mit normalen Serumkonzentrationen zeigten 91,2% eine Mediaverkalkung.

Ähnlich lagen die Verhältnisse bei den Triglyceriden. Hier konnte bei 91,7% der Patienten mit einer Hypertriglyceridämie eine Mediasklerose nachgewiesen werden. Bei den Patienten mit normalen Serumtriglyceridkonzentrationen waren es 92,3% der Fälle, bei denen der Mediasklerosebefund positiv war.

Auch zwischen einer Erhöhung der Konzentration des Serumkreatinins und der Mönckeberg'schen Mediasklerose bestand keine statistisch signifikante Korrelation. Betrug die Mediasklerosehäufigkeit bei Serumkreatininkonzentrationen über 1,2mg/100ml 87,0%, so lag sie bei normalen Werten bei 96,3%.

CHOLESTERINKONZENTRATION (mg/100ml)	< 200	200-249	250-299	> 299
n	10	24	11	5
Mediasklerose-Positiv	9	22	11	4

Tabelle IV: Zusammenhang zwischen Cholesterinkonzentration und Mediasklerose

TRIGLYCERIDKONZENTRATION (mg/100ml)	< 100	100-199	200-299	300-399	> 399
n	6	20	10	7	7
Mediasklerose-Positiv	5	19	9	6	7

Tabelle V: Zusammenhang zwischen Triglyceridkonzentration und Mediasklerose

KREATININKONZENTRATION (mg/100ml)	< 1,0	1,0-1,2	1,2-1,5	> 1,5
n	3	24	18	5
Mediasklerose-Positiv	3	23	15	5

Tabelle VI: Zusammenhang zwischen Kreatininkonzentration und Mediasklerose

IV. Urinuntersuchung

Als weitere labor-chemische Untersuchung wurde im Urin nach Zucker und Eiweiß gesucht. Bei 8,3% der Patienten konnte eine Proteinurie nachgewiesen werden, wobei alle diese Patienten eine deutliche Mediaverkalkung aufwiesen.

Doch auch die Patienten ohne Proteinurie zeigten in 90,9% der Fälle eine Mönckeberg'sche Mediasklerose.

Da diese Differenz statistisch nicht signifikant war, konnte ein Zusammenhang zwischen einer Proteinurie und dem Auftreten der Mediasklerose für dieses Kollektiv nicht festgestellt werden.

V. Diabetes mellitus

Da der Diabetes mellitus ein hauptsächlichlicher Risikofaktor für schwere Mikro- und Makroangiopathien ist, wurde auf diese Stoffwechselstörung besonders geachtet.

Bei 17 der untersuchten 60 Patienten war die Erkrankung bereits zu Beginn unserer Untersuchung bekannt. Die Krankheitsdauer betrug im Mittel 10,4 Jahre.

In 2 weiteren Fällen wurde erst durch die Hb A₁ Bestimmung ein bis dahin nicht entdeckter Diabetes mellitus offenkundig.

In 85,0% der Fälle handelte es sich um einen Diabetes mellitus vom Typ II mit Hb A₁ Werten unter 11%.

Nur in 3 Fällen wurde dieser Grenzwert überschritten, wobei in 2 Fällen eine Insulintherapie erforderlich war. Eine genaue Übersicht über die Diabetesdauer sowie die erforderliche Therapie zeigt Tabelle VII.

In der Literatur wird eine häufige Kombination von Diabetes mellitus und Mönckeberg'scher Mediasklerose angegeben, aus der auf einen möglichen kausalen Zusammenhang geschlossen wurde. (7, 11, 55)

Diese Vermutung konnte in unserem Kollektiv nicht bestätigt werden.

Zwar hatten 17 von 19 (94,7%) Diabetikern eine radiologisch nachweisbare Mediasklerose, doch auch 38 von 41 (90,2%)

Nichtdiabetikern wiesen eine Mönckeberg'sche Sklerose auf.

Es ergab sich somit keine statistisch signifikante Korrelation zwischen einem Diabetes mellitus und dem Auftreten einer Mediasklerose (Tabelle VII)

Ferner wurde die Beziehung zwischen Diabetesdauer und einer Mönckeberg'schen Sklerose, sowie eine mögliche Assoziation zwischen der Diabetestherapie und der Mediasklerose untersucht.

Es ergab sich hierbei, daß die Diabetesdauer keinen Einfluß auf die Ausbildung der Mediaverkalkung hat, da nur ein Patient mit 5 jähriger Diabetesdauer keine Kalzifizierung der Media aufwies. (Tabelle VII)

Auch für die Diabetestherapie und das Auftreten der Mönckeberg'schen Sklerose konnte keine statistisch signifikante Beziehung ermittelt werden, da mit Ausnahme eines diätetisch behandelten Patienten alle Probanden eine Mediaverkalkung aufwiesen. (Tabelle VII)

DIABETESDAUER (Jahre)			< 5	5-10	11-20	> 20
n			7	6	5	1
T H E R A P I E	D	n	2	1	0	0
	I	Mediasklerose - Positiv	2	0	0	0
	Ä					
	T					
	+T	n	5	5	2	0
	A	Mediasklerose - Positiv	5	5	2	0
	B					
	L					
P	E					
	T					
	T					
	N					
I	+I	n	0	0	3	1
	N	Mediasklerose - Positiv	0	0	3	1
	S					
	U					
E	L					
	I					
	N					

Tabelle VII: Zusammenhang zwischen Diabetesdauer und
- therapie und Mediasklerose

Hinsichtlich der Länge der Verkalkungsstrecke konnte zwar festgestellt werden, daß diese bei Diabetikern mit $19,2 \pm 7,2$ mm länger war als bei Nichtdiabetikern mit $13,5 \pm 3,5$ mm. Dennoch erwies sich die Differenz nicht als statistisch signifikant, sodaß auch bezüglich der Ausprägung der Verkalkung im Zusammenhang mit dem Diabetes mellitus keine eindeutige Aussage getroffen werden kann.

D: LUMBALE SYMPATHEKTOMIE UND DEREN BEZIEHUNG ZUR MEDIASKLEROSE

Die lumbale Sympathektomie ist als symptomatische Therapie bei Patienten mit peripherer obliterierender Angiopathie und funktionellen Durchblutungsstörungen indiziert, wenn durch konservative Maßnahmen nicht zu behebende, schwere intermittierend auftretende Ischämie oder Ruheschmerzen bestehen.

Nach einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 5,6 Jahren ist bei 53,0% der Patienten noch eine Besserung festzustellen. (39)

I. Durchblutungsverhältnisse nach lumbaler Sympathektomie

Die durch die obliterierende Angiopathie verminderte Gehstrecke konnte bei 66,6% der Patienten durch die lumbale Sympathektomie früh-postoperativ verlängert werden.

Auch spät-postoperativ blieb die Gehstrecke bei 58,3% der Patienten deutlich über dem präoperativen Zustand.

Bei den Patienten mit eingeschränkter Gehstrecke betrug sie spät-postoperativ im Mittel 265,2 m (2 m - 1500m).

Klinisch sichtbare Zeichen einer ausgeprägten Ischämie der unteren Extremitäten wiesen 5,0% der Untersuchten auf.

Die Palpation und die Auskultation der A. femoralis ergab bei keinem der Patienten einen Hinweis auf Beckenstrombahnhindernisse. Die A. poplitea war in 16,7% der Fälle zumindest einseitig nicht tastbar.

Die doppler-sonographische Druckmessung ergab in 61,0% der Fälle eine deutliche Erhöhung des systolischen Blutdruckes der A. tibialis posterior und der A. dorsalis pedis gegenüber dem nach Riva-Rocci gemessenen Druck am Oberarm. (Tabelle VIII)

MEDIASKLEROSE-POSITIV				MEDIASKLEROSE-POSITIV			
Mittelwert $\bar{x}$ (mm Hg)				Mittelwert $\bar{x}$ (mm Hg)			
Oberarmdruck		Dopplerdruck		Oberarmdruck		Dopplerdruck	
systol.	diastol.	A. tib. post.	A. dors. pedis	systol.	diastol.	A. tib. post.	A. dors. pedis
145,4	85,8	140,0	138,6	145,0	73,0	80,0	85,0

Tabelle VIII: Zusammenhang zwischen dem Mittelwert $\bar{x}$ des systolischen Blutdruckes am Oberarm bzw. dem Mittelwert $\bar{x}$ des gemessenen Dopplerdruckes und der Mediasklerose

II. Mediasklerose nach lumbaler Sympathektomie

Eine statistisch hochsignifikante Korrelation ($p < 0,01$) ergab sich zwischen der lumbalen Sympathektomie und dem Auftreten der Mönckeberg'schen Mediasklerose.

55 von 60 (91,7%) der untersuchten Patienten wiesen 5-7 Jahre nach dem ein- oder beidseitigen operativen Eingriff die klassischen Zeichen einer Mediakalkifizierung der Fußarterien auf.

Dieser statistisch hochsignifikante Zusammenhang legt die Annahme eines kausalen Zusammenhangs nahe. (Abbildung 4)

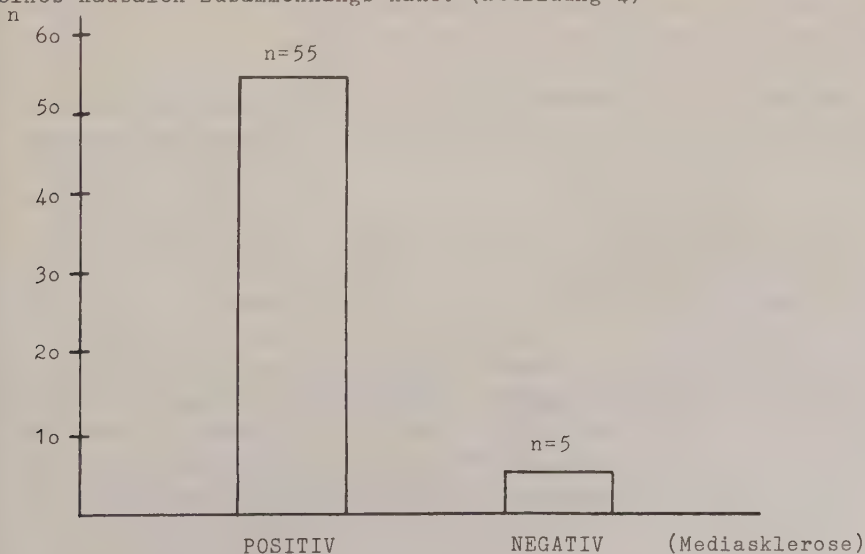


Abbildung 4: Zusammenhang zwischen lumbaler Sympathektomie und Mediasklerose ($p < 0,01$)

Da die lumbale Sympathektomie bei allen 60 Patienten in einem begrenzten Zeitraum (1974-1977) vorgenommen worden war, war eine zeitliche Differenzierung nicht möglich. Vielmehr wurde das Klientel für einen intraindividuellen Vergleich nach der Seitenlokalisation der Operation selektiert.

35 Probanden waren unilateral, 25 Probanden bilateral sympathektomiert.

a: Beidseitige Sympathektomie

Nach beidseitiger lumbaler Sympathektomie entwickelten 23 von 25 (92,0%) Probanden in beiden Füßen eine Mönckeberg'sche Sklerose. Die beiden restlichen Patienten konnten nur noch einseitig untersucht werden, da das andere Bein zwischenzeitlich wegen schwerer ischämischer Gewebsnekrosen amputiert werden mußte. Beide Patienten wiesen in der rechten Extremität eine Mediasklerose auf. (Tabelle IX, Abbildung 5)

b: Einseitige Sympathektomie

Nach unilateraler Nervdurchtrennung konnte bei 30 von 35 (87,5%) untersuchten Patienten auf der operierten Seite eine radiologisch sichtbare Mediaverkalkung nachgewiesen werden.

In 25 von 35 (71,5%) der Fälle zeigten die Probanden auf der nicht operierten Seite keine Anzeichen einer Mönckeberg'schen Sklerose.

Bei den restlichen 10 Patienten war der Grad der Verkalkung auf der nicht operierten Seite immer erheblich geringer als auf der operierten Vergleichsseite.

Diejenigen 5 Patienten, die auf der sympathektomierten Seite frei von Anzeichen einer Mediaverkalkung blieben, zeigten in allen Fällen auch keine Veränderungen der Media in den Arterien der kontralateralen Extremität. (Tabelle IX, Abbildung 5)

BILATERALE OPERATION (n = 25)	TOTALE ANZAHL (n = 60)	UNILATERALE OPERATION (n = 35)
	MEDIASKLEROSE	
23	POSITIV AUF BEIDEN SEITEN	10
2	POSITIV AUF DER OP. SEITE	30
0	NEGATIV AUF BEIDEN SEITEN	5

Tabelle IX: Zusammenhang zwischen der Seitenlokalisation der Sympathektomie und der Mediasklerose

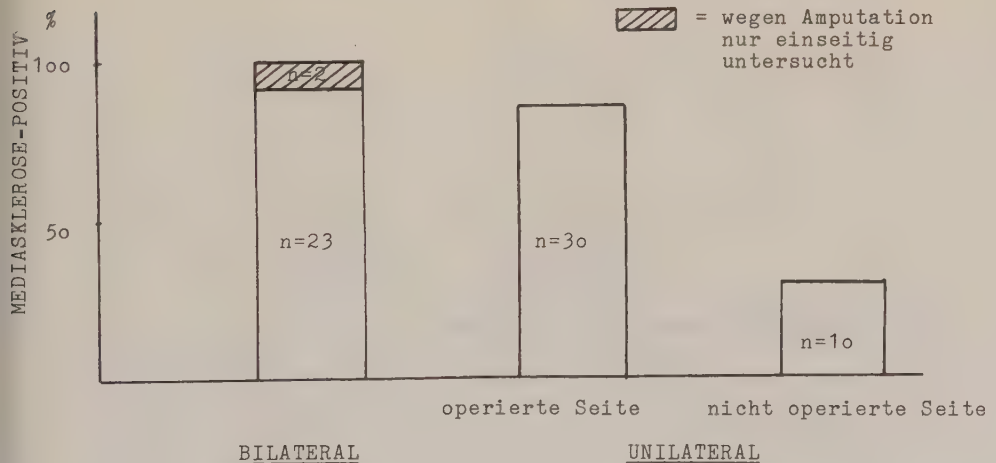


Abbildung 5: Zusammenhang zwischen der Seitenlokalisation der Sympathektomie und der Mediasklerose

Die quantitative Ausdehnung bei beidseitiger arterieller Mediaverkalkung nach unilateraler Sympathektomie zeigt statistisch hochgradig signifikante Unterschiede zwischen beiden Extremitäten. Die durchschnittliche Länge der Mönckeberg'schen Mediasklerose betrug auf der operierten Seite 15,3 mm (2-68 mm), auf der nicht operierten Seite 4,3 mm (0-21 mm) ($p < 0,01$).

Eine graphische Darstellung der Längenausdehnungssummen der Mediaverkalkung der operierten und der nicht operierten Seite zeigt Abbildung 6.

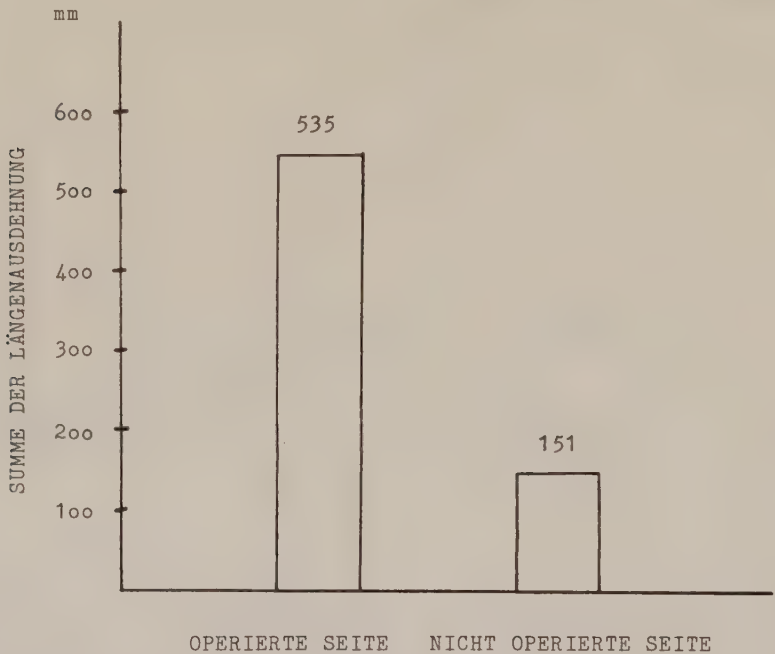


Abbildung 6: Graphische Darstellung der Ausdehnung der Mediasklerose nach unilateraler Sympathektomie

In jedem Fall, bei dem nach unilateraler Sympathektomie eine bilaterale Mediasklerose auftrat, war die Strecke der arteriellen Verkalkung zwischen erstem und zweitem Os metatarsale auf der Seite der Operation länger als auf der nicht operierten Seite.

III. Vergleich von Diabetikern und Nichtdiabetikern nach lumbaler Sympathektomie

Eine genaue Aufgliederung des Patientengutes in Diabetiker und Nichtdiabetiker im Vergleich zur Seitenlokalisation der lumbalen Sympathektomie zeigt Abbildung 7.

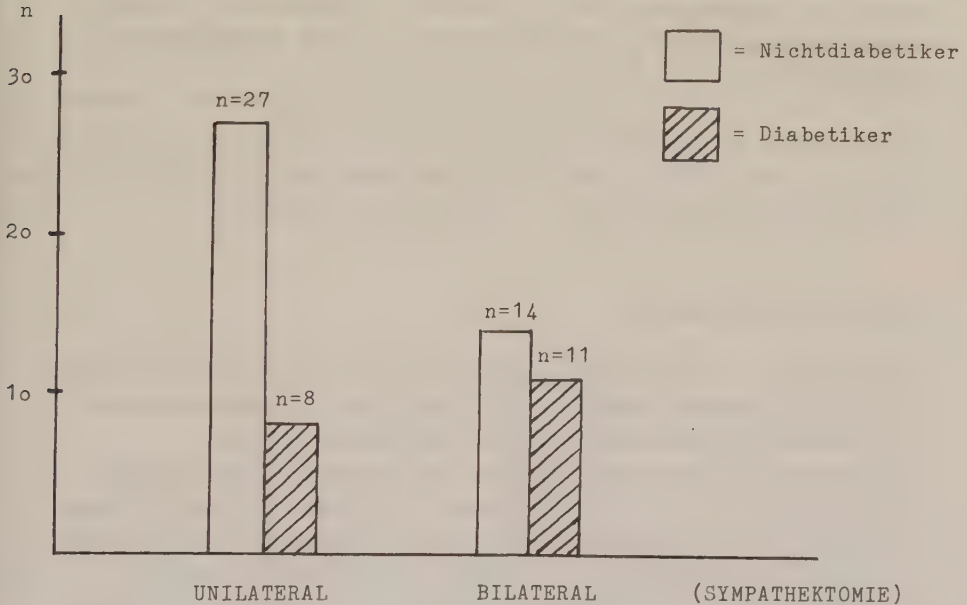


Abbildung 7: Verteilung des Patientengutes nach Diabetes mellitus und Seitenlokalisation der Sympathektomie

Nach unilateraler lumbaler Sympathektomie konnte kein statistisch signifikanter Unterschied in der Mediasklerosehäufigkeit zwischen Diabetikern und Nichtdiabetikern festgestellt werden.

Wiesen die Diabetiker in 7 von 8 Fällen auf der operierten Seite eine Mönckeberg'sche Mediasklerose auf, so lag das Verhältnis bei den Nichtdiabetikern bei 23 zu 27.

Demzufolge entwickelten die Diabetiker nach einseitiger Sympathektomie auf der operierten Seite zu 87,5%, die Nichtdiabetiker zu 85,2% eine Mediasklerose.

Von 8 unilateral sympathektomierten Diabetikern entwickelten 3 auf beiden Seiten eine ausgeprägte Mediaverkalkung, das entspricht 37,5%. Ein Patient konnte nicht beurteilt werden, da das kontralaterale, nicht operierte Bein amputiert worden war.

Bei den Nichtdiabetikern wiesen 8 von 27 Patienten, das entspricht 29,6%, nach unilateraler Sympathektomie eine bilaterale Mönckeberg'sche Mediasklerose auf. In dieser Gruppe konnten 3 Patienten wegen Amputation der kontralateralen Extremität nicht beurteilt werden.

Die Länge der Verkalkungsstrecke war bei den Diabetikern mit $19,2 \pm 7,2$ mm länger als bei den Nichtdiabetikern mit $13,5 \pm 3,5$ mm, obgleich der Unterschied nicht statistisch signifikant war.

IV. Verlaufsbeobachtung

Abschließend konnte noch eine Vergleichsstudie durchgeführt werden, da von 6 Diabetikern und 16 Nichtdiabetikern Weichteilaufnahmen der Vorfüße zur Verfügung standen, die präoperativ zu diagnostischen Zwecken angefertigt worden waren. Diese Analyse zeigt, daß nur ein Proband mit einer Diabetesdauer von 14 Jahren zur Zeit der Sympathektomie eine Mediasklerose aufwies und zwar in beiden Extremitäten. Ein Nichtdiabetiker zeigte minimale Verkalkungsherde in der Media der einen Seite. Er unterzog sich einer lumbalen Sympathektomie der anderen Seite und erschien mit ausgeprägten Befunden in beiden Beinen 7 Jahre später zur Nachuntersuchung.

Von den restlichen 20 Patienten, die präoperativ keine radiologisch erkennbaren Spuren einer Mönckeberg'schen Mediasklerose boten, wurden 13 unilateral sympathektomiert.

11 von 13 (84,6%) entwickelten die typischen Zeichen der Mediaverkalkung der Arterien auf der operierten Seite, wobei sich keine Veränderungen auf der kontralateralen Seite manifestierten.

Bei einem Patienten, der unilateral sympathektomiert worden war, konnte eine Mediasklerose beider Extremitäten nachgewiesen werden.

Ein weiterer Proband zeigte bei der Untersuchung 6 Jahre postoperativ keine arteriellen Veränderungen, die auf eine Verkalkung der Media schließen lassen.

Bei 7 Patienten war bilateral eine Sympathektomie vorgenommen worden, wonach alle Probanden auf beiden Seiten eine ausgeprägte Mönckeberg'sche Mediasklerose entwickelten.

UNTERSUCHUNG AN 160 PATIENTEN MIT ANGIOGRAPHISCH GESICHERTER
OBLITERIERENDER ANGIOPATHIE

A: RADIOLOGISCHE UNTERSUCHUNG

I. Weichteilröntgenaufnahmen

Bei der Auswertung der Weichteilröntgenaufnahmen beider Vorfüße zeigten 52 von 160 (32,5%) untersuchten Patienten mit angiographisch gesicherter obliterierender Angiopathie die klassischen Verkalkungserscheinungen in der Media der Fußarterien. Die genaue Verteilung des Klientels im Hinblick auf die 4 Schweregrade der Verkalkung zeigt Abbildung 8.

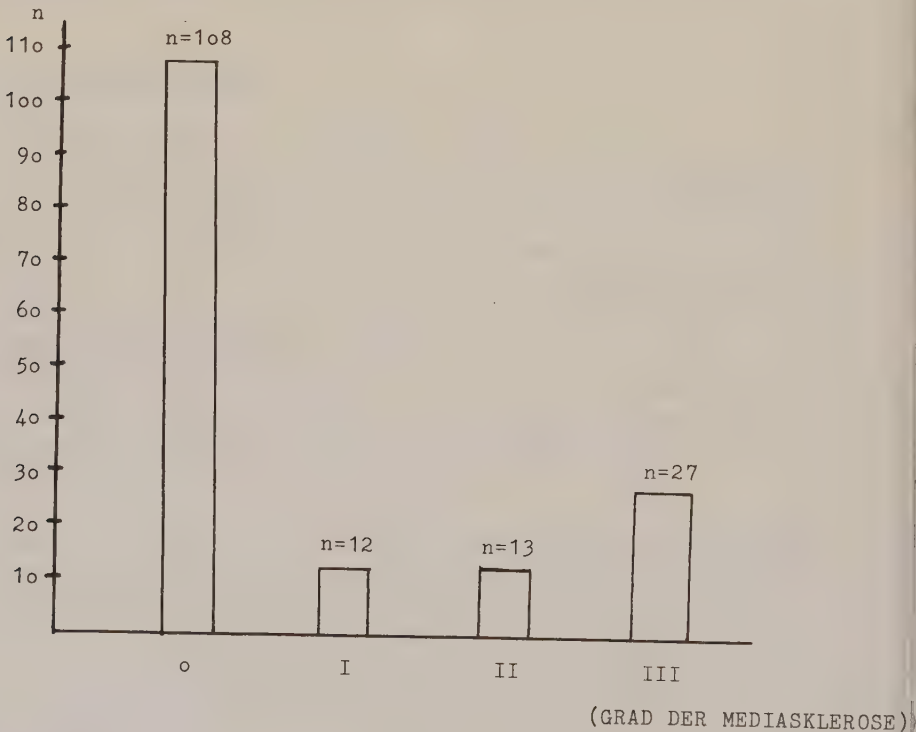


Abbildung 8: Verteilung der Patienten nach dem Schweregrad der Mediasklerose

II. Angiographien

Die Auswertung der Angiographien der 160 untersuchten Patienten ergab bei

- 13,8% einen pathologischen Befund vom Beckentyp
- 91,9% einen pathologischen Befund vom Oberschenkeltyp
- 76,3% einen pathologischen Befund vom Unterschenkeltyp

Da Mehrfachstenosen bzw. -verschlüsse vorlagen, ergaben sich mehr als 100%.

Die Verteilung der Patienten nach Art der Angiopathie und Lokalisation zeigt Abbildung 9.

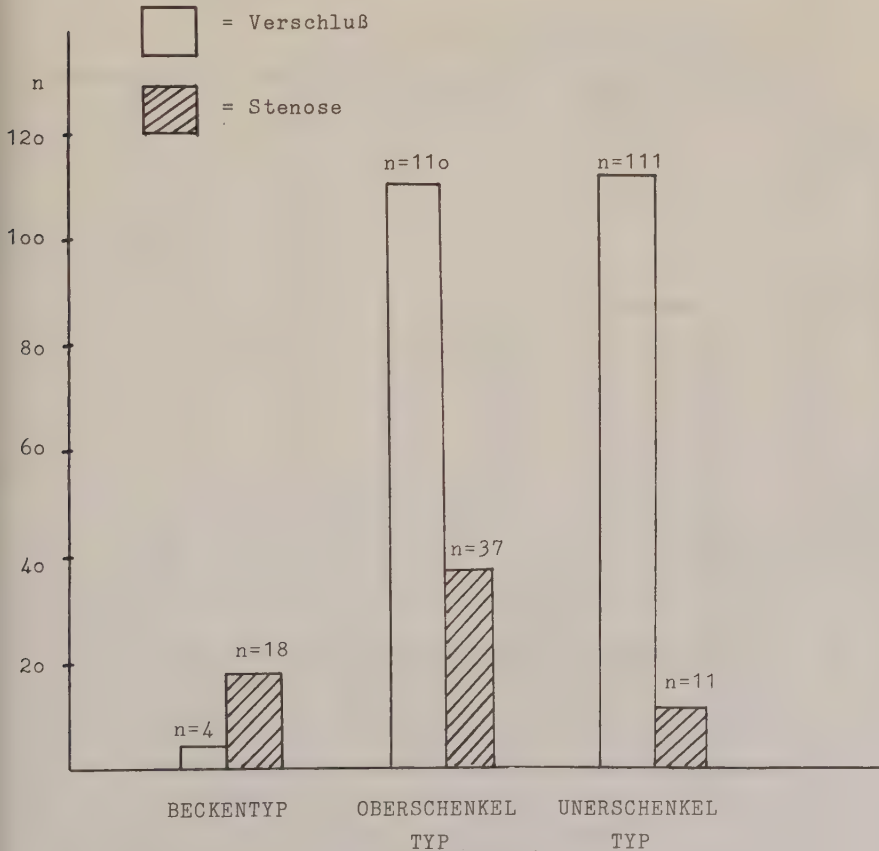


Abbildung 9: Verteilung der Patienten nach Art der Angiopathie und Lokalisation

III. Korrelation zwischen obliterierender Angiopathie und Mediasklerose

Im Bezug zur Mediasklerose ergab sich sowohl für den Beckentyp, als auch für den Oberschenkeltyp keine statistisch signifikante Korrelation.

Statistisch signifikant auf dem 5% Niveau war jedoch eine Kombination von Unterschenkeltyp der obliterierenden Angiopathie und dem Auftreten der Mönckeberg'schen Mediasklerose. (Abbildung 10)

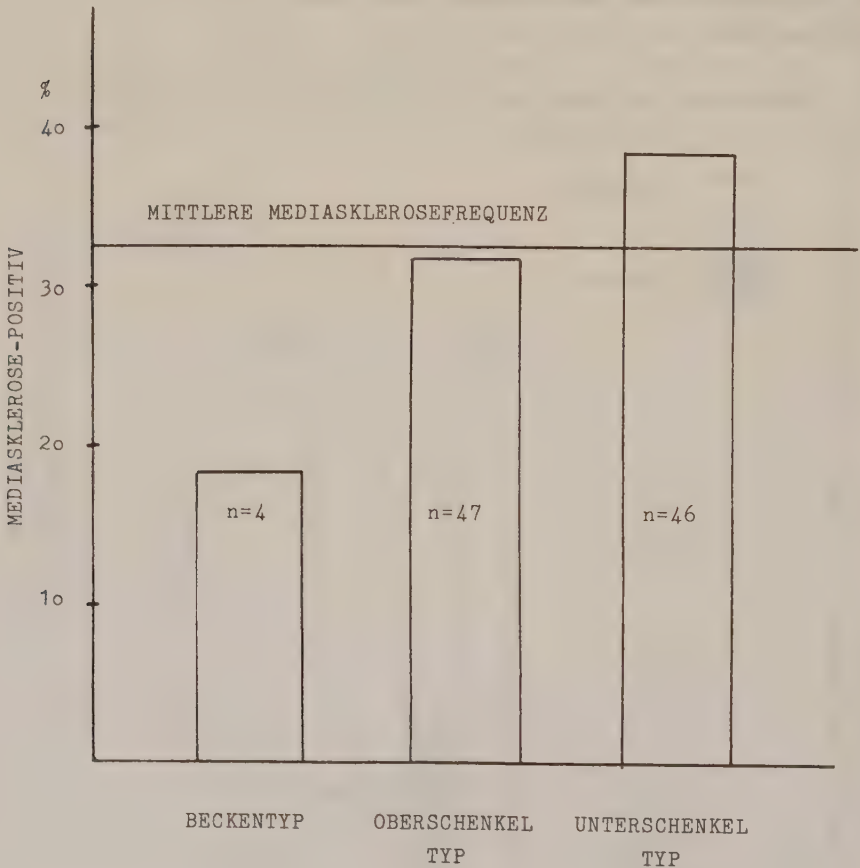


Abbildung 10: Zusammenhang zwischen Lokalisation der Angiopathie und Mediasklerose

B: ANAMNESTISCHE ANGABEN UND DEREN BEZIEHUNG ZUR MEDIASKLEROSEI. GeschlechtII. Alter

Die Verteilung der Patienten nach Alter und Geschlecht entspricht den Angaben für das Auftreten der obliterierenden Angiopathie in der Literatur (1, 56) (Abbildung 11).

47 weibliche Probanden standen 113 männlichen gegenüber.

Das mittlere Lebensalter der Patienten betrug $66,7 \pm 11,6$ Jahre.

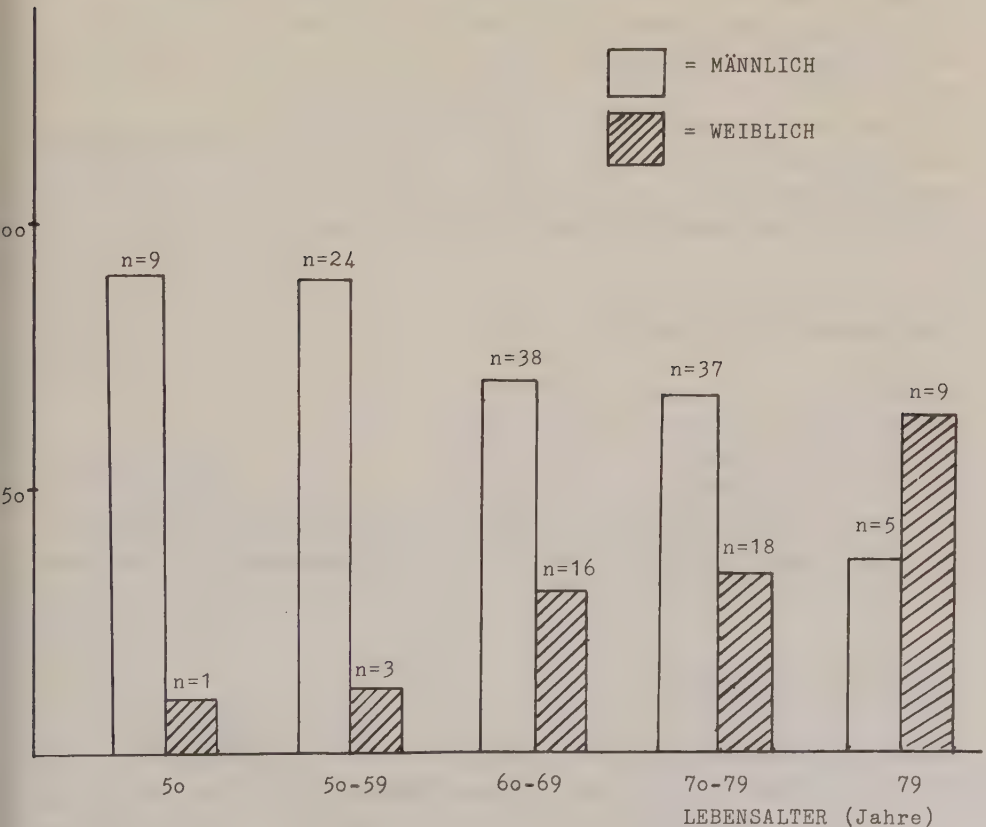


Abbildung 11: Verteilung der Patienten nach Alter und Geschlecht in Prozent

Wie bei der ersten Patientengruppe ergab sich für folgende Parameter keine statistisch gesicherte Beziehung zur Entstehung der Mönckeberg'schen Mediaverkalkung:

I. Geschlecht

Die Mediasklerosefrequenz bei den Männern lag bei 32,6%, die bei den Frauen bei 29,8%. ($p \sim 0,1$)

II. Alter

Für den Bereich über dem 50. Lebensjahr wurde eine mittlere Häufigkeit der Mediaverkalkung von 34,0% registriert, wobei zwischen den Altersgruppen (50-59) und (>79) nur ein Anstieg von 22,2% auf 35,7% bestand.

Lediglich für den Bereich unter dem 50. Lebensjahr ergab sich eine deutlich erniedrigte Mediasklerosefrequenz von 10,0% der Fälle, wobei diesem allerdings nur 10 Probanden zugeordnet werden konnten.

Die Differenz ist jedoch statistisch nicht signifikant. ($p \sim 0,1$)

III. Rauchen

Es standen 57 Nichtraucher 103 Rauchern gegenüber, wobei diese hinsichtlich ihres Tabakkonsums pro Tag nahezu gleichmäßig verteilt waren.

37,4% der Nichtraucher zeigten Anzeichen einer Mediasklerose, während der Prozentsatz bei den Rauchern bei 24,3% lag, wobei die Anzahl der pro Tag konsumierten Zigaretten keine Rolle spielte. Die Differenz ist statistisch nicht signifikant. ($p \sim 0,1$)

IV. Koronare Herzkrankheit

Anhand des Ruhe-EKG konnte bei 43,8% der Patienten festgestellt werden, daß Hinweise für eine koronare Herzkrankheit vorlagen.

Diese Patientengruppe zeigte in 40,0% der Fälle eine Mediasklerose, wohingegen die Vergleichsgruppe koronar unauffälliger Probanden in 26,7% der Fälle eine Mediaverkalkung aufwies.

Dieser Unterschied ist statistisch nicht gesichert. ($p \sim 0,1$)

C: KLINISCHE UND LABORCHEMISCHE BEFUNDE UND DEREN BEZIEHUNG ZUR MEDIASKLEROSE

Im folgenden soll der Zusammenhang zwischen einigen Risikofaktoren für arterielle Gefäßerkrankungen und dem Auftreten der Mönckeberg'schen Mediasklerose überprüft werden.

Es ergab sich für folgende Parameter keine statistisch gesicherte Beziehung zur Entstehung der Mönckeberg'schen Mediasklerose.

I. Übergewicht

6,9% der Probanden hatten gemäß der Berechnung des Broca-Index Übergewicht, wobei die Mediasklerosehäufigkeit bei 27,3% lag.

Im Vergleich hierzu wiesen 32,9% der Normalgewichtigen eine Verkalkung der Media auf. Die Differenz war statistisch nicht signifikant. ($p \sim 0,1$)

II. Blutdruck

32,5% der Untersuchten wiesen pathologische Blutdruckwerte auf, wobei die Mediasklerosehäufigkeit bei 37,5% im Vergleich zu 29,8% bei Normotonikern lag.

Die Differenz ist statistisch nicht signifikant. ($p \sim 0,1$)

III. Blutuntersuchung

Bei 51,0% der Patienten wurde eine Hypercholesterinämie nachgewiesen, wobei 33,3% eine Mediaverkalkung aufwiesen. Patienten mit normalen Serumcholesterinkonzentrationen zeigten in 32,9% der Fälle einen positiven Befund.

Die Differenz ist statistisch nicht signifikant. ($p=0,1$)

Bei 52,3% der Patienten wurde eine Hypertriglyceridämie festgestellt, wobei 37,1% der Untersuchten eine Mediasklerose aufwiesen. Patienten mit normalen Serumtriglyceridkonzentrationen zeigten in 28,1% der Fälle eine Verkalkung der Media.

Die Differenz ist statistisch nicht signifikant. ($p=0,1$)

IV. Diabetes mellitus

Der prozentuale Anteil der Diabetiker lag in unserer Studie bei 21,3% mit einer mittleren Diabetesdauer von 11,1 Jahren.

(3 Monate bis 35 Jahre)

In 79,0% der Fälle handelte es sich um einen Diabetes mellitus vom Typ II. (Tabelle X)

DIABETESDAUER (Jahre)		< 5	5-10	11-20	> 20
n		10	8	14	2
T H E R A P I E	DIÄT	3	0	0	0
	+ TABLETTEN	6	8	8	0
	+ INSULIN	1	0	6	2

Tabelle X: Verteilung der Patienten nach Diabetesdauer und Diabetestherapie

Bei den Diabetikern wiesen 38,2% eine Mönckeberg'sche Mediasklerose auf, bei den Nichtdiabetikern 31,1%. Diese Differenz ist statistisch nicht signifikant ($p=0,1$).

Untergliedert man die Diabetiker in Patienten mit einer Krankheitsdauer von weniger bzw. mehr als 10 Jahren, so zeigten hierbei 38,9% bzw. 37,5% der Fälle Zeichen einer Mediasklerose. ($p=0,1$)

Auch die Diabetestherapie hatte keinen statistisch signifikanten Einfluß auf den Befund einer Mönckeberg'schen Mediasklerose.

So lag die Mediasklerosefrequenz bei diätetischer Therapie bei 33,3%, bei Tablettentherapie bei 40,9% und bei mit Insulin behandelten Patienten bei 42,8%.

D: ULTRASCHALL-DOPPLER BEFUNDE BEI MEDIASKLEROSE

Im folgenden Abschnitt soll der Einfluß der Mönckeberg'schen Mediasklerose auf die doppler-sonographische Untersuchung und Diagnostik der peripheren Strombahn untersucht werden.

Zur Beurteilung der Methode wurden die doppler-sonographisch registrierten systolischen Drücke der A. tibialis posterior und der A. dorsalis pedis in Relation zum systolischen Blutdruck der A. brachialis des gleichen Patienten gesetzt.

Als Formel:

$$\Delta p = p_{A. \text{ brachialis}} - p_{\text{Dopplermessung}}$$

Im Hinblick auf die Auswirkungen der Mönckeberg'schen Mediasklerose auf die doppler-sonographischen Messungen ergaben sich folgende Zusammenhänge

- I. Bei gleicher Druckdifferenz Δp zwischen systemisch-arteriellem Blutdruck und gemessenem Dopplerdruck der Fußarterien weisen die Patienten mit einer Mönckeberg'schen Mediaverkalkung statistisch signifikant wesentlich schwerere pathologische Gefäßveränderungen auf als Patienten ohne Mediasklerose.

Die Häufigkeit von Stenosen und Verschlüssen in Prozenten bei Patienten mit bzw. ohne Mediasklerose in Abhängigkeit von Δp zeigt für die A. tibialis posterior Abbildung 12.

Für die A. dorsalis pedis ergaben sich ähnliche Verhältnisse.

- II. Beim Vergleich von Patienten mit gleichem Schweregrad der obliterierenden Angiopathie zeigt sich, daß diejenigen Patienten mit Mediasklerose einen um durchschnittlich 48,7 mm Hg (0-150 mm Hg) höheren Dopplerdruck in den Fußarterien aufwiesen als die Patienten ohne sichtbare Anzeichen einer Mediaverkalkung.

In 80,0% der Fälle war beim Vorhandensein einer Mediasklerose der doppler-sonographisch registrierte Druck in den Fußarterien sogar erheblich höher als der systemisch arterielle Blutdruck, obgleich eine ausgeprägte obliterierende Angiopathie vorlag.

Tabelle XI zeigt einen Vergleich der Druckwerte von Patienten mit gleicher Ausprägung der Angiopathie, aber verschiedenem Schweregrad der Mediasklerose.

III. Bei einem intraindividuellen Rechts-Links Vergleich an 7 Patienten mit unterschiedlicher Ausprägung der Mediasklerose in beiden Extremitäten zeigt sich, daß

bei gleichem Grad der obliterierenden Angiopathie in beiden Extremitäten die Seite mit Mediasklerose einen höheren Dopplerdruck der Fußarterien aufweist als die kontralaterale Seite.

bei unterschiedlichem Grad der obliterierenden Angiopathie in beiden Extremitäten die Seite mit Mediasklerose einen geringeren Dopplerdruckabfall zeigt, als es dem pathologischen Befund nach zu erwarten wäre. (Tabelle XII)

IV. Bei 7.5% der Patienten wurde ein gegenüber dem systolischen Blutdruck um 28,3 mm Hg (0-55 mm Hg) erhöhter Dopplerdruck der Fußarterien registriert, obgleich radiologisch keine Verkalkung der Media erkennbar war. (Tabelle XIII)

Zeichenerklärung zu Tabelle XI - XIII:

Angiopathie:

I. Lokalisation:

B = Beckentyp
O = Oberschenkeltyp
U = Unterschenkeltyp

II. Art:

V = Verschuß
S = Stenose

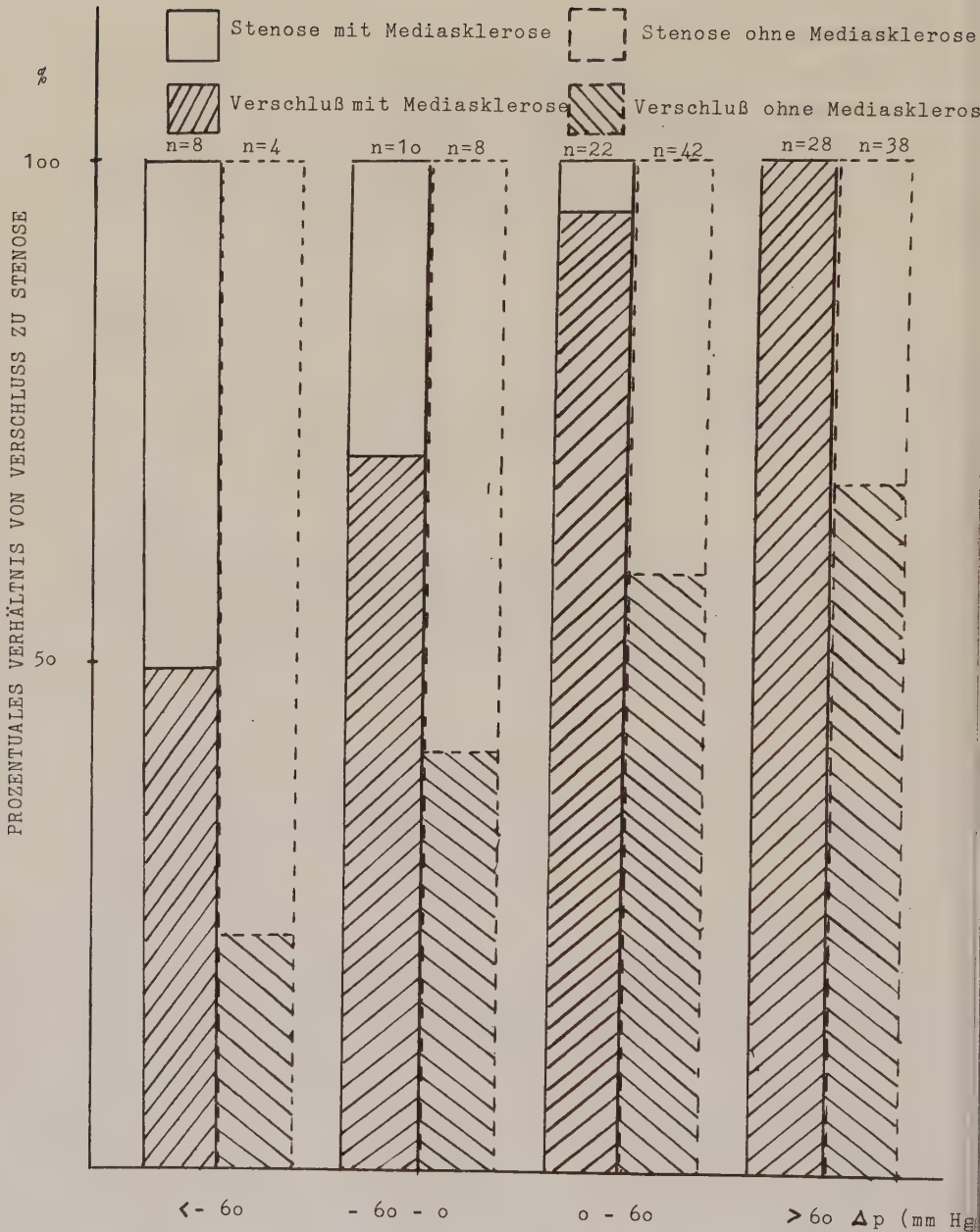


Abbildung 12: Zusammenhang zwischen Δp , prozentualem Verhältnis von Verschluß zu Stenose und Mediasklerose (A. tibialis posterior)

Tabelle XI: Vergleich der Druckwerte von Patienten mit gleicher Angiopathie und verschiedener Mediasklerose

		R E C H T S										L I N K S														
Blutdruck (mm Hg)		Angiopathie					M S					Dopplerdruck (mm Hg)					M S					Dopplerdruck (mm Hg)				
Systol.	Diastol.	B		O		U		Schwere		A. tib.		A. dors		B		O		U		Schwere		A. tib.		A. dors		
		V	S	V	S	V	S	grad	post.	pedis	V	S	V	S	V	S	V	S	grad	post.	pedis					
180	90							III	250	230										III	230		220			
120	80						x	II	150	150						x				II	150		130			
140	80						x	III	300	160										III	220		300			
190	80						x	II	250	250								x		II	260		300			
170	80						x x	III	ø	ø						x	x	x		III	230		240			
165	95						x	III	190	185						x	x	x		III	120		130			
130	80						x	II	180	150							x			II	120		ø			
170	90						x	III	160	180							x	x		III	160		160			
140	75						x	III	140	ø							x	x	x	III	210		190			
140	80						x	I	140	130						x		x		III	140		130			

Tabelle XI: Vergleich der Druckwerte von Patienten mit gleicher Angiopathie und verschiedener Mediasklerose

		R E C H T S										L I N K S									
Blutdruck (mm Hg)		Angiopathie						M S	Dopplerdruck (mm Hg)				M S	Dopplerdruck (mm Hg)							
Systol.	Diastol.	B		O		U		Schwere grad	A. tib. dors post.	A. dors pedis	B		O		U		Schwere grad	A. tib. dors post.	A. dors pedis		
		V	S	V	S	V	S				V	S	V	S	V	S					
170	85																				
180	100																				
170	85																				
200	115																				
170	80																				
170	85																				
155	95																				
195	80																				
180	80																				
180	85																				

Tabelle XI: Vergleich der Druckwerte von Patienten mit gleicher Angiopathie und verschiedener Mediasklerose

		R E C H T S										L I N K S														
Blutdruck (mm Hg)		Angiopathie					M S					Dopplerdruck (mm Hg)					M S					Dopplerdruck (mm Hg)				
Systol.	Diastol.	B		O		U		Schwere		A. tib.		A. dors.		B		O		U		Schwere		A. tib.		A. dors.		
		V	S	V	S	V	S	grad	post.	pedis	V	S	V	S	grad	post.	pedis	V	S	V	S	grad	post.	pedis		
130																										
	65																									
	80																									
	85																									
	90																									
	80																									
	70																									
	80																									
	95																									
	80																									
	85																									

Tabelle XI: Vergleich der Druckwerte von Patienten mit gleicher Angiopathie und verschiedener Mediasklerose

		R E C H T S						L I N K S								
Blutdruck (mm Hg)		Angiopathie				M S	Dopplerdruck (mm Hg)	Angiopathie				M S	Dopplerdruck (mm Hg)			
Systol.	Diastol.	B		O		U	Schwere	A. tib.	A. dors.	B		O	U	Schwere	A. tib.	A. dors.
		V	S	V	S	V		S	V	S	V	S	grad		post.	grad
155	95					x			125				x		o	150
140	80					x		x	ø				x		o	100
200	115					x		x	ø				x		o	165
150	90					x		x	ø				x	x	o	ø
190	90					x		x	95				x		o	190
180	80					x		x	90				x	x	o	95
195	80					x		x	ø				x	x	o	ø
170	100					x		x	95				x		o	100
145	90								135				x		o	70
150	95					x		x	70				x	x	o	105

IV. DISKUSSION

Die Mönckeberg'sche Mediasklerose wird gewöhnlich rein zufällig auf Röntgenaufnahmen entdeckt, da sie das Gefäßlumen, zumindest unmittelbar, nicht verengt und der Patient somit auch keine Beschwerden hat. Ihr Verlauf ist zwar progredient, jedoch gutartig und ihre klinische Bedeutung wurde in Frage gestellt. (39)

Als Prädelektionsstellen der Mediasklerose gelten die mittelgroßen bis kleinen Arterien vom muskulären Typ an den Extremitäten. (48)

Neuere Untersuchungen zeigen aber, daß auch gelegentlich intraabdominale Arterien, Nierenarterien und Koronarien befallen sein können. (17, 27, 36, 42)

Ebenso wird eine idiopathische Form der Mönckeberg'schen Mediasklerose beim Kleinkind beschrieben. (32)

Ebenfalls unklar ist eine direkte Beziehung zwischen Diabetes mellitus und der Mediasklerose.

BOWAN et al. (7) belegen anhand ihrer Untersuchung, daß die Mönckeberg'sche Mediasklerose bei Diabetikern gehäufte auftritt und mit der Dauer der Erkrankung und dem Alter der Patienten positiv korreliert ist.

Nach einer Erkrankungsdauer von mehr als 35 Jahren wiesen 94,0% der Patienten Zeichen einer Mönckeberg'schen Mediasklerose auf (55).

Auch JANKA et al. (24) konnten in ihrer Untersuchung an 623 Diabetikern einen Zusammenhang zwischen Dauer und Schwere des Diabetes mellitus und dem Auftreten der Mediasklerose feststellen.

CHRISTENSEN (11) bezeichnet die Mönckeberg'sche Mediasklerose als einen Frühindikator der diabetischen Mikroangiopathie. Er konnte nachweisen, daß junge Diabetiker wesentlich häufiger eine Verkalkung der Media aufweisen als vergleichbare Nichtdiabetiker.

Eine Untersuchung von NEUBAUER (35) über die Kalzifikation peripherer Arterien und die Glucosetoleranz bei älteren Diabetikern und Nichtdiabetikern zeigt eine positive Korrelation zwischen der radiologisch feststellbaren Mediasklerose und der Glucosetoleranz bei Nichtdiabetikern. Schwere Mediaverkalkungen treten viel häufiger bei Diabetikern als bei Nichtdiabetikern auf.

SINHA et al. (50) konnten bei Patienten mit schwerer diabetischer Neuropathie (Charcot-Gelenke) trotz einer kurzen Dauer des Diabetes mellitus in 90,0% der Fälle eine Mönckeberg'sche Mediasklerose radiologisch nachweisen.

Nach EDMONDS et al. (14) tritt die Mediasklerose bei Diabetikern mit Neuropathie nicht nur wesentlich häufiger, sondern auch wesentlich ausgeprägter auf als bei Diabetikern ohne Neuropathie.

Sie schlußfolgerten, daß also wahrscheinlich weniger die unmittelbare Einwirkung des erhöhten Blutzuckers auf die Gefäßwand beim Diabetes mellitus, als vielmehr die diabetisch bedingte Schädigung oder Zerstörung der sympathischen Gefäßinnervation der Arterien als ursächlicher Faktor für die Entstehung der Mönckeberg'schen Mediasklerose anzusehen sei.

Als Modellvorstellung für eine objektiv und sicher zu erfassende " künstliche " Neuropathie soll die lumbale Sympathektomie gelten.

Dies ermöglicht im interindividuellen Vergleich bei gesicherter Neuropathie eine Gegenüberstellung von Diabetikern und Nichtdiabetikern, um einen eventuellen Einfluß der Stoffwechselentgleisung auf das Entstehen der Mönckeberg'schen Mediasklerose zu überprüfen.

Im intraindividuellen Vergleich, bei einseitiger Sympathektomie, kann die neurogene Theorie isoliert betrachtet werden, da sämtliche Stoffwechselfparameter identisch sind und somit außer Acht gelassen werden dürfen.

KERPER et al. (25) beschreiben pathologische Veränderungen an Arterien als Folge einer Zerstörung der Gefäßinnervation. BEVAN (4) konnte im Tierversuch nach experimenteller Schädigung des autonomen Nervensystems morphologische Veränderungen der glatten Muskelzellen wie Teilung und Atrophie nachweisen. Nekroseherde und Degeneration der Muskelzellen führen dann zur Verdünnung der Gefäßmedia. Diese wiederum ist gefolgt von Calciumsalzeinlagerungen mit struktureller und funktioneller Veränderung der Arterien. (2, 3, 18)

FERRIER (18) zeigt in seinen histologischen Untersuchungen, daß die Calciumsalzeinlagerungen bei der Mönckeberg'schen Mediasklerose ausschließlich in der an elastischen Fasern und glatten Muskelzellen reichen Media der Arterienwand lokalisiert sind. Die Membrana elastica interna und die Membrana elastica externa sind ausgespart.

Nach FABER (16) könnte die Kalkeinlagerung in die Media der Arterien somit die Konsequenz von trophischen Störungen der glatten Muskelzellen nach Ausschaltung der sympathischen Gefäßinnervation sein.

Nach unseren Untersuchungen wirkt sich der Diabetes mellitus eventuell nur mittelbar über eine Schädigung der sympathischen Innervation der Gefäße als Ursache der Mönckeberg'schen Mediasklerose aus.

In unserer Studie an 60 Patienten (Klientel I), 5-7 Jahre nach einer wegen obliterierender Angiopathie durchgeführten lumbalen Sympathektomie, konnte in 91,7% der Fälle eine Mediasklerose mit ihrem typischen ringförmigen und fein granulierten Erscheinungsbild nachgewiesen werden. Besonders deutlich läßt sich die Verkalkung zwischen erstem und zweitem Os metatarsale erkennen.

Die von BOWEN et al. (7), CHRISTENSEN (11) und WHITE (55) mitgeteilte Beobachtung, daß ein direkter und ursächlicher Zusammenhang zwischen einem Diabetes mellitus und dem Auftreten der Mediasklerose bestünde, konnte in unserer Untersuchung nicht festgestellt werden.

In unserem Klientel hatten 17 von 19 (94,7%) Diabetikern eine radiologisch nachweisbare Mediasklerose, während bei 38 von 41 (90,2%) Nichtdiabetikern ein positiver Befund vorlag.

Auch hinsichtlich der Diabetesdauer konnte keine signifikante Häufung der Mediasklerose, wie dies bei JANKA et al. (24) beschrieben wird, gefunden werden. Nur ein Patient mit 5 jähriger Diabetesdauer wies keine Mediasklerose auf.

Gleiches gilt für die Diabetestherapie, da mit Ausnahme eines diätetisch behandelten Patienten alle Probanden eine Mönckeberg'sche Sklerose aufwiesen.

Im Einklang mit EDMONDS et al. (14) und SHINA et al. (50) steht nach unseren Ergebnissen bei der Entstehung der Mediasklerose die Neuropathie im Vordergrund.

Bei 92,0% der Patienten nach bilateraler Sympathektomie zeigte sich eine ausgeprägte Mediasklerose in beiden Beinen.

85,7% der Probanden hatten nach unilateraler Sympathektomie auf der operierten Seite eine radiologisch sichtbare Mediaverkalkung entwickelt, während in 71,5% der Fälle auf der kontralateralen, nicht operierten Seite keine Anzeichen für eine Verkalkung existierten.

Der Unterschied im Verkalkungsgrad beider Füße nach unilateraler Nervdurchtrennung ist statistisch hoch signifikant ($p < 0,01$), wobei keine Differenz zwischen Diabetikern und Nichtdiabetikern festzustellen war.

Der Beweis, daß sich die Mönckeberg'sche Mediasklerose erst postoperativ entwickelt hatte, konnte bei 22 der untersuchten 60 Patienten durch einen Vergleich von prä- und postoperativ erstellten Röntgenaufnahmen der Vorfüße erbracht werden.

Da alle Probanden während eines beschränkten Zeitraums (1974-1977) operiert worden waren und nur sehr wenig Mediasklerose-negative Befunde vorlagen, konnte eine Zeitabhängigkeit der Entwicklung der Mönckeberg'schen Sklerose nicht überprüft werden.

Bei der Entstehung der Mediasklerose spielen ferner weder geschlechts- oder altersspezifische Gesichtspunkte eine Rolle, noch konnte ein Zusammenhang zu kardiovaskulären Risikofaktoren wie Rauchen, Hypertonie, Übergewicht, Hypercholesterinämie u.ä. nachgewiesen werden.

Obgleich die Mönckeberg'sche Mediasklerose einen zwar progredienten, jedoch gutartigen Verlauf nimmt und dem Patienten, da sie das Gefäßlumen, zumindest nicht unmittelbar, nicht einengt, keine Beschwerden bereitet, hat sie doch eine gewisse klinische Bedeutung.

JANKA et al. (24) haben in ihrer Untersuchung an 623 unausgewählten Diabetikern einen positiven Zusammenhang zwischen der obliterierenden Angiopathie vom peripheren Typ und dem Auftreten der Mediaverkalkung nachgewiesen.

In unserer Untersuchung an 160 Patienten mit angiographisch gesichertem Ausmaß der obliterierenden Angiopathie (Klientel II) weisen 32,5% der Fälle die klassischen Zeichen der Mönckeberg'schen Mediaverkalkung auf.

In Übereinstimmung mit JANKA et al. (24) ergab eine Vergleichsanalyse zwischen dem Auftreten der Mediasklerose und der Lokalisation der obliterierenden Angiopathie eine auf dem 5% Niveau statistisch signifikante Korrelation zum peripheren Typ.

Ob hierbei zunächst eine Mediasklerose vorhanden ist und deshalb die Arteriosklerose in der Peripherie beginnt, d.h., ob die Mönckeberg'sche Mediasklerose als Risikofaktor für die Arteriosklerose anzusehen ist, bleibt fraglich.

Die These, daß nur eine zufällige zeitliche Parallelität zwischen dem Auftreten der Mediaverkalkung und der obliterierenden Angiopathie besteht, also voneinander unabhängig ablaufende Prozesse vorliegen, konnte nicht geklärt werden. Zur Überprüfung dieser Frage wären Verlaufsuntersuchungen notwendig, da man die Mediasklerose häufig radiologisch nicht mehr erkennen kann, wenn erst einmal eine ausgeprägte Arteriosklerose vorhanden ist.

Von zahlreichen Autoren wie CARTER (8), SATOMURA et al. (46) und YAO et al. (57) wird die Ultraschall-Doppler-Technik allgemein als aussagekräftige, nicht invasive Methode in der Diagnostik arterieller Durchblutungsstörungen angesehen.

BOLLINGER et al. (6) vertreten die Meinung, daß die Messung des systolischen Druckes in der A. tibialis posterior und der A. dorsalis pedis mit der Ultraschall-Doppler-Methode auch dem praktischen Arzt eine rasche und präzise Beurteilung des Schweregrades arterieller Durchblutungsstörungen ermöglicht. Unter Anwendung des Unterschiedes zwischen dem am Oberarm nach Riva-Rocci gemessenen systolischen Druck und dem Fußarteriendruck eigne sich das Verfahren auch zu Verlaufskontrollen und zur Diagnostik arterieller Strombahnhindernisse.

Unsere Untersuchung an 160 Patienten mit angiographisch gesichertem Ausmaß der obliterierenden Angiopathie zeigt jedoch, daß bei gleicher Druckdifferenz Δp zwischen systemischem, arteriellem Blutdruck und gemessenem Dopplerdruck der Fußarterien diejenigen Patienten mit Mönckeberg'scher Mediasklerose eine wesentlich schwerere pathologische Gefäßveränderung aufwiesen als die Patienten ohne radiologisch sichtbarer Verkalkung der Media.

REIMANN et al. (41) weisen darauf hin, daß bei der Mediasklerose die Arterien so wenig komprimierbar sein können, daß bei der üblichen Blutdruckmessung nach Riva-Rocci oder bei der Bestimmung des systolischen Knöchelarteriendruckes mit Manschette und Ultraschall-Doppler-Sonde pseudohypertone Werte gemessen werden bzw. eine Druckmessung mit Blutdruckmeßgeräten üblicher Bauart, deren Skala bis 300 mm Hg reicht, überhaupt nicht möglich ist.

Die Mönckeberg'sche Mediasklerose kann somit die Aussagekraft der Ultraschall-Doppler-Methode erheblich schwächen bzw. deren Anwendung in der Diagnostik von obliterierenden Angiopathien sogar unmöglich machen, da sie dem untersuchenden Arzt ein geringeres Ausmaß der Gefäßerkrankung vortäuscht als tatsächlich vorliegt. Bei den klassischen Zeichen einer arteriellen Verschlusskrankheit legen normale Dopplerdruckwerte den Verdacht auf eine Mediasklerose nahe.

Untersucht man nämlich Patienten mit gleichem Schweregrad der obliterierenden Angiopathie doppler-sonographisch, so weisen Patienten mit Mediasklerose gegenüber Patienten ohne Mediasklerose einen um bis zu 50 mm Hg höheren Druck in der A. tibialis posterior und der A. dorsalis pedis auf.

REIMANN et al. (41) kamen bei ihrer Studie an 1874 angiographisch untersuchten Patienten auf ähnlich hohe Werte von 40 mm Hg und mehr.

Ein intraindividueller Rechts-Links Vergleich an 7 Patienten mit unterschiedlicher Ausprägung der Mediasklerose in beiden unteren Extremitäten zeigt, daß

- bei gleichem Schweregrad der obliterierenden Angiopathie in beiden Extremitäten die Seite mit Mediasklerose einen erheblich höheren Dopplerdruck aufweist als die kontralaterale Seite
- bei unterschiedlichem Schweregrad der obliterierenden Angiopathie die Seite mit Mediasklerose einen geringeren Dopplerdruckabfall zeigt als es dem pathologischen Befund entsprechend zu erwarten wäre.

Es gibt in unserer Untersuchung aber auch Fälle (7,5% des Klientels), bei denen trotz um bis zu 50 mm Hg überhöhter Dopplerdruckwerte im Bereich der gesamten Arterie, die auch im Unterschenkelbereich radiologisch untersucht wurde, keine radiologisch erkennbare Verkalkung nachgewiesen werden konnte.

Dies könnte darauf beruhen, daß die Arterien zwar bereits sklerosiert, aber noch nicht kalzifiziert sind, oder die Kalzifikation radiologisch noch nicht nachweisbar ist.

Hohe Dopplerdrücke ohne Kalzifikation der Arterien müssen aber nicht zwangsläufig das Frühstadium der Mediasklerose sein. Möglicherweise führen auch andere Mechanismen als die Mediasklerose zu erhöhter Gefäßrigidität.

Selbst bei einer Kombination von Röntgendiagnostik mit Weichteilaufnahme und Ultraschall-Doppler-Technik ist eine relativ gesicherte Aussage über Schwere und Ausdehnung einer obliterierenden Angiopathie somit nicht in allen Fällen möglich.

Als Quintessenz aus unseren Untersuchungen läßt sich zusammenfassend sagen:

A: Zur Pathogenese der Mönckeberg'schen Mediasklerose

- Es besteht ein statistisch gesicherter Zusammenhang zwischen der lumbalen Sympathektomie - als Modell einer Neuropathie - und dem Vorliegen der Mönckeberg'schen Mediasklerose.
- Möglicherweise wird die lumbale Sympathektomie nur in Verbindung mit der durch die obliterierende Angiopathie hervorgerufenen Hypoxämie als auslösender Faktor bei der Entstehung der Mediasklerose wirksam.
- Die Sympathektomie spielt sicher eine ursächliche Rolle für die Entstehung der Mediasklerose, da bei Patienten mit obliterierender Angiopathie mit Sympathektomie (Klientel I) in ca. 90% der Fälle, bei Patienten mit obliterierender Angiopathie ohne Sympathektomie (Klientel II) nur in ca. 30% der Fälle radiologische Zeichen einer Mediasklerose erkennbar sind.
Insbesondere die einseitige Mediasklerose nach einseitiger lumbaler Sympathektomie spricht für die Sympathektomie als kausalen Faktor.
- 20 präoperative Röntgenbilder von Patienten mit obliterierender Angiopathie ohne Mediasklerose wurden mit 20 Röntgenbildern verglichen, die 6-7 Jahre postoperativ aufgenommen wurden. Obgleich die obliterierende Angiopathie in diesem Zeitraum keine wesentliche Verschlimmerung erfuhr, wiesen die Patienten jetzt alle eine Mediasklerose auf.
Dies spricht gegen die obliterierende Angiopathie als Ursache der Mediasklerose.

- Der radiologische Hinweis auf eine Mediasklerose ist kein Beweis für ihr Vorliegen. Eine Differenzierung zwischen Arteriosklerose und Mönckeberg'scher Mediasklerose ist radiologisch nicht immer eindeutig möglich.
Es wäre denkbar, daß die periphere Arteriosklerose, die zur Sympathektomie geführt hatte und somit intraluminaler Kalk in einigen Fällen als Mediakalk mißgedeutet wurde.
- Ein unmittelbarer Einfluß von Systemerkrankungen wie z.B. Diabetes mellitus, Gicht u.ä. auf die Entstehung der Mönckeberg'schen Mediasklerose läßt sich in unserer Untersuchung nicht feststellen.
Vielleicht ist die Schädigung des autonomen Nervensystems eine so überragende Ursache der Mediasklerose, daß der Einfluß anderer Faktoren wie Alter, Hypertonie, Diabetes mellitus etc. nicht mehr wirksam oder erkennbar ist.
- Im Gegensatz zur Arteriosklerose mit zufällig, unregelmäßig verteilten Verkalkungsherden entlang der Längsachse von Arterien, spricht die bandförmige, regelmäßige Anordnung der Verkalkungszonen bei der Mönckeberg'schen Mediasklerose eher für eine Schädigung einer periodisch regelmäßig wiederkehrenden anatomischen Struktur als für eine zufällig verteilte Schädigung durch humorale Faktoren. Es könnte sich hierbei um feinste, die arterielle Gefäßwand versorgende, vegetative Fasern handeln, deren Degeneration zum Entstehen der Mediasklerose führen würde.

: Zur praktischen Bedeutung der Mönckeberg'schen Mediasklerose

- Es besteht eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Auftreten der Mönckeberg'schen Mediasklerose und der obliterierenden Angiopathie vom peripheren Typ. Dies könnte in einer zufälligen zeitlichen Parallelität begründet sein, was nicht zu klären war. Ob die Mediasklerose als Risikofaktor für die Entstehung der obliterierenden Angiopathie vom peripheren Typ gelten kann, bleibt fraglich.

- Die Ultraschall-Doppler-Technik als zuverlässige, nicht invasive Methode zur Diagnostik arterieller Durchblutungsstörungen wird in ihrer Aussagekraft durch eine Mediasklerose eingeschränkt.
Die Druckmessung ergibt bei Patienten mit Mediasklerose pseudohypertone Werte, die
 - den wahren Schweregrad einer obliterierenden Angiopathie verschleiern könnten.
 - zu einer falschen antihypertensiven Therapie Anlaß geben können.
- Es gibt Fälle, bei denen, obgleich radiologisch keine Verkalkungsherde nachweisbar sind, dennoch dieselben Druckphänomene, die für die Mönckeberg'sche Sklerose charakteristisch sind, auftreten.
- Die morphologischen Veränderungen an den glatten Muskelzellen sowie die Calciumsalzeinlagerungen in die arterielle Gefäßwand können gefäßchirurgische und angioplastische Eingriffe erschweren.

V. ZUSAMMENFASSUNGA: ZUR PATHOGENESE DER MÖNCKEBERG'SCHEN MEDIASKLEROSE

Es wurden 60 Patienten 6-8 Jahre nach uni- oder bilateraler Sympathektomie radiologisch auf die klassischen Zeichen einer Mönckeberg'schen Sklerose der Fußarterien hin untersucht. 55 von 60 (91,7%) Patienten entwickelten eine Verkalkung der Media, deren Ausdehnung zwischen erstem und zweitem Os metatarsale gemessen wurde.

Es konnte weder eine geschlechtsspezifische noch eine altersabhängige Assoziation zum Auftreten der Mediasklerose nachgewiesen werden.

Auch die üblichen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Rauchen, Übergewicht, Hypertonie, Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie und Proteinurie ergaben keine statistisch signifikanten positiven Korrelationen zur Mönckeberg'schen Sklerose.

Obgleich die 19 Diabetiker ausgedehntere Verkalkungszonen aufwiesen als die 41 Nichtdiabetiker (19,2 mm : 13,5 mm) war der Unterschied weder bezüglich der Länge noch der Häufigkeit der sklerotischen Veränderungen der Media der Arterien signifikant. Ebenso wenig hatte die Diabetesdauer oder die Diabetestherapie einen Einfluß auf die Mediasklerosefrequenz.

92,0% der Patienten zeigten nach bilateraler Sympathektomie eine ausgeprägte Mediaverkalkung in beiden Füßen.

Nach unilateraler Sympathektomie entwickelten 85,7% der Probanden eine ausgeprägte Verkalkung auf der operierten Seite, dagegen waren in 71,5% der Fälle auf der kontralateralen, nicht operierten Seite keine radiologisch sichtbaren Anzeichen für eine Mönckeberg'sche Sklerose nachweisbar ($p < 0,01$).

Von 20 Patienten, die auf präoperativ aufgenommenen Röntgenbildern keine Verkalkung der Fußarterien aufwiesen, entwickelten 11 nach unilateraler Sympathektomie ausschließlich auf der operierten Seite eine Mediasklerose. Bei 7 Patienten konnte nach bilateraler Sympathektomie in beiden Füßen eine Verkalkung der Media der Fußarterien entdeckt werden.

Somit ist die Schädigung oder Zerstörung der sympathischen Gefäßinnervation als einer der ursächlichen Faktoren bei der Entstehung der Mönckeberg'schen Verkalkung anzusehen.

Die Rolle des Diabetes mellitus ist weiter fraglich, obgleich wohl eher die diabetische Neuropathie als die metabolische Entgleisung als pathogenetischer Faktor bei der Entwicklung einer Mediasklerose in Betracht kommt.

B: ZUR KLINISCHEN BEDEUTUNG DER MÖNCKEBERG'SCHEN MEDIASKLEROSE

Es wurden 160 Probanden mit angiographisch gesicherter obliterierender Angiopathie untersucht, wobei 52 Patienten (32,5%) eine Mediaverkalkung aufwiesen.

Hierbei bestand eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Mediaverkalkung und der obliterierenden Angiopathie vom peripheren Typ.

Mediasklerose-positive Patienten wiesen im Vergleich zu Mediasklerose-negativen Personen bei gleicher Druckdifferenz Δp zwischen systemischem, arteriellem Oberarmdruck und gemessenem Dopplerdruck der Fußarterien einen wesentlich gravierenderen Befund hinsichtlich der Schwere und Ausdehnung der obliterierenden Angiopathie auf.

Ein Vergleich von Patienten mit gleichem Schweregrad der obliterierenden Angiopathie zeigt, daß der in der A. tibialis posterior bzw. A. dorsalis pedis dopplersonographisch ermittelte Blutdruck bei Patienten mit Mediasklerose um 48,7 mm Hg (0-150 mm Hg) höher war als in der Vergleichsgruppe ohne Mediaverkalkung. Ein intraindividueller Rechts-Links Vergleich bei 7 Patienten mit unterschiedlicher Ausprägung der Mediasklerose in beiden Extremitäten ergab eine Differenz von 29,3%.

Bei 7,5% der Untersuchten wurden trotz Fehlen radiologisch sichtbarer Anzeichen einer Mediasklerose überhöhte doppler-sonographische Drücke der Fußarterien um 28,3 mm Hg (0-55 mm Hg) registriert, was auf eine zwar bereits sklerosierte, aber noch nicht kalzifizierte Vorstufe der Mönckeberg'schen Mediaverkalkung schließen lassen würde.

VI. LITERATUR

- (1) ALLEN EV, BARKER NW, HINES jr. EA:
Peripheral vascular disease.
Saunders, Philadelphia (1962)

- (2) ARMALY MF:
Degeneration of ciliar muscle and iris sphincter
following resection of the ciliar ganglion.
Trans. Am. Ophth. Soc. (1968) 66: 475-502

- (3) BEVAN RD, TSURU H:
Long-term denervation of vascular smooth muscle causes
not only functional but structural change.
Blood Vessels (1979) 16: 109-112

- (4) BEVAN RD:
Effect of sympathetic denervation on smooth muscle cell
proliferation in the growing rabbit ear artery.
Circulation Res. (1975) 37: 14-19

- (5) BHAGWAT RR, MITTAL S, MONGA JN:
Medial calcification of intra-uterine arteries.
J. Indian Med. Assoc. (1974) 63: 77

- (6) BOLLINGER A, MAHLER F, ZEHENDER O:
Kombinierte Druck- und Durchflußmessung in der Beurteilung
arterieller Durchblutungsstörungen.
Dtsch. med. Wschr. (1970) 95: 1039-1043

- (7) BOWEN RD, KOENIG EC, VIELE A.:
A study of the lower extremities in diabetes as compared
with non-diabetic states, from the standpoint of x-ray
findings, with particular reference to the relationship
of arteriosclerosis and diabetes.
Bulletin of the Buffalo General Hospital (1924) 2: 35-41

- (8) CARTER SA:
Clinical measurement of systolic pressures in limbs with
arterial occlusive disease.
J. Amer. med. Ass. (1969) 207: 1869-1872
- (9) CAVALLERO C, MARTINAZZI M, TUROLLA E:
Etudes morphologiques de la maladie arterielle de
Mönckeberg (calcification de la media).
Revue de l'atherosclerose et des arteriopathies peripheriques.
Arch. med. Cœur (1968) 10 (suppl.1): 2
- (10) CAVALLERO C, SPAGNOLI LG, DI TONDO U:
Early mitochondrial calcifications in the rabbit aorta
after adrenalin.
Virchows Arch. (Path. Anal. Histol.) (1974) 362: 23
- (11) CHRISTENSEN NJ:
Diabetic microangiopathy: blood flow and radiological
studies.
Adv. Metab. Disord. (1972) Suppl.2: 129-134
- (12) DIXON WJ, MOOD AM:
The statistical sign test.
J. Amer. Statist. Assoc. (1946) 41: 557-566
- (13) DUGUID JB:
Vitamin D sclerosis in the aorta.
J. Pathol. Bacteriol. (1930) 33: 697
- (14) EDMONDS EM, MORRISON N, LAWS JW, WATKINS PJ:
Medial arterial calcification and diabetic neuropathy.
Brit. Med. J. (1982) 284: 928-930
- (15) ERB W:
Experimentelle und histologische Studien über Arterien-
erkrankungen nach Adrenalininjektion.
Arch. Exp. Pathol. Pharmacol. (1905) 53: 173

- (16) FABER A:
Die Arteriosklerose.
Jena (1912): 81
- (17) FERRIER TM:
Radiologically demonstrable arterial calcification in diabetes mellitus.
Australasian Annals of Medicine (1967) 13: 226-228
- (18) FERRIER TM:
Comparative study of arterial disease in amputated lower limbs from diabetics and non-diabetics (with special reference to feet arteries).
Med. J. Austr. (1967) 1: 5-11
- (19) FLÜCKIGER R, BERGER W, WINTERHALTER KH:
Hämoglobin A₁, a reliable index of diabetic control.
Diabetologia (1977) 13: 393
- (20) FRANKLIN DL, SCHLEGEL W, RUSHMER RF:
Blood flow measured by Doppler frequency shift of back-scattered ultrasound.
Science (1961) 134: 564
- (21) FRIEDMAN WF, ROBERTS WC:
Vitamin D and the supravulvar aortic stenosis syndrome. The transplacental effects of vitamin D on the aorta of the rabbit.
Circulation (1966) 34: 77
- (22) GOEBEL FD, FÜESSL H, SEIDL O:
Möglichkeiten der Langzeitkontrolle von Stoffwechselkrankheiten
Münch. Med. Wschr. (1980) 48: 1731-1734
- (23) HAASE HM:
Die Differentialdiagnose und Bewertung arterieller Verschlusskrankheiten mit besonderer Berücksichtigung der Angiographie.
Regensburg, J. ärztl. Fortbild. (1965) 13: 195-204

- (24) JANKA HU, STANDL E, OBERPARLEITER F, BLOSS G, MEHNERT H:
Zur Epidemiologie der arteriellen Verschlußkrankheit
bei Diabetikern.
Med. Klin. (1979) 74: 272-278
- (25) KERPER AH, COLLIER WD:
Pathological changes in arteries following partial
denervation.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. (1924) 24: 493-494
- (26) KOENIG RJ, PETERSON CM, JONES RL, SAUDEK C, LEHRMANN M:
Correlations of glucose regulation and haemoglobin A₁
in diabetes mellitus.
New Engl. J. Med. (1976) 295: 417
- (27) LACHMAN AS, SPRAY TL, KERWIN DM, SHUGOLL DI, ROBERTS WC:
Medial calcinosis of Mönckeberg.
Amer. J. Med. (1977) 63: 615-622
- (28) LINDBORN A:
Arteriosclerosis and arterial thrombosis in the lower
limbs.
Acta radiol. suppl. (1950) 80: 38-48
- (29) MANN HB, WHITNEY DR:
On a test whether one of two random variables is
stochastically larger than the other.
Ann. Math. Statist. (1947) 18: 50-60
- (30) MÖNCKEBERG JG:
Über die reine Mediaverkalkung der Extremitätenarterien
und ihr Verhalten zur Arteriosklerose.
Virchows Arch. (Pathol. Anat.) (1903) 171: 141-167

- (31) MÖNCKEBERG JG:
Mediaverkalkung und Arteriosklerose.
Virchows Arch. (Pathol. Anat.) (1914) 171: 141
- (32) MORAN JJ, BECKER SM:
Idiopathic arterial calcification of infancy.
Am. J. Clin. Pathol. (1959) 31: 517
- (33) MORITZ AR:
Arteriosclerosis of the abdominal vessels, chap. 16.
Cowdry's Arteriosclerosis (Blumenthal HT, ed) Springfield
III, Charles C. Thomas (1967)
- (34) MOSCHOCOWITZ E:
Vascular sclerosis.
New York, Oxford University Press (1942): 76
- (35) NEUBAUER B:
A quantitativ study of peripheral arterial calcification
and glucose tolerance in elderly diabetics and non-
diabetics.
Diabetologia (1971) 7: 409-413
- (36) PARFITT AM:
Soft-tissue calcification in uremia.
Arch. Intern. Med. (1969) 124: 544-555
- (37) PIPER W
Innere Medizin
Springer, Berlin (1974)
- (38) RAISER MF:
Arterielle Verschlusskrankheiten aus angiographischer Sicht.
Diss. Heidelberg (1969)

- (39) RATSCHOW M:
Angiologie, Pathologie, Klinik und Therapie der
peripheren Durchblutungsstörungen.
Thieme, Stuttgart (1959)
- (40) RAU G:
Allgemeine diagnostische Verfahren.
Angiologie (Hsg: Heberer G, Rau G, Schoop W), Thieme,
Stuttgart (1977): 207-226
- (41) REIMANN H, BOLLINGER A:
Pseudohypertonie bei Mediasklerose.
Schweiz. Med. Wschr. (1974) 104: 1813-1816
- (42) REINHARDT K:
Nierenarterienverkalkung bei einer Diabetikerin mit
Mönckeberg-Sklerose.
Fortschr. Röntgenstr. (1973) 119: 363-366
- (43) RÖSCHLAU P:
Cholesterinesterase / Cholesterinoxidase-Farbreaktion.
Z. klin. Chem. (1974) 12: 403
- (44) RUSHMER RF, BAKER DW, BAKER HF, STEGHALL HF:
Transcutaneous Doppler flow detection as nondestructive
technique.
J. appl. Physiol. (1966) 21: 554
- (45) SACHS L:
Angewandte Statistik.
4. Aufl. Springer, Heidelberg (1974): 371
- (46) SATOMURA S, KANEKO Z:
Ultrasonic blood rheograph.
Proc. 3rd. Int. Conf. Med. Electronics, London (1960): 254

- (47) SESHANARAYANA KN, KEATS TE:

Intrarenal arterial calcification: roentgen appearance and significance.

Radiology (1970) 95: 145

- (48) SILBERT S, LIPPMANN HI:

Moенckeberg's sclerosis. A clinical entity.

J. Mt. Sinal Hosp. NY (1945) 12-13: 689

- (49) SILBERT S, LIPPMANN HI, GORDON E:

Mönckeberg's arteriosclerosis.

JAMA (1953) 151: 1176

- (50) SINHA S, MUNICHOODAPPA CS, KOZAK GP:

Neuro-arthropathy (Charot joints) in diabetes mellitus.

Medicine (Baltimore) (1972) 51: 191-210

- (51) STANDL E:

Adipositas.

In: Zöllner N, Wolfram G: Stoffwechsel, Ernährung, Endokrinium. Springer, Heidelberg (1975): 116

- (52) TRIVELLI LA, RANNEY HM, HONG-TIEN LAI:

Haemoglobin components in patients with diabetes mellitus.

New Engl. J. Med. (1971) 18: 353-357

- (53) WAHLEFELD AW, BERGMAYER HU:

Methoden der enzymatischen Analyse.

2. Aufl., BD. II, Verlag Chemie, Weinheim (1974): 1878

- (54) WHEELER T, WATKINS PJ:

Cardial denervation in diabetes.

Br. Med. J. (1973): 584-586

(55) WHITE P:

Natural course and prognosis of juvenile diabetics.
Diabetes (1956) 5: 445-450

(56) WIDMER LK, HARTMANN G, DUCHOSAL F, PLECHL S-CH:

Risikofaktoren und Gliedmaßenarterienverschuß.
Dtsch. med. Wschr. (1969) 94: 1107

(57) YAO ST, HOBBS JT, IRVINE WT:

Ankle systolic pressure measurements in arterial disease
affecting the lower extremities.
Brit. J. Surg. (1969) 56: 676-678

LEBENSLAUF

Manfred Michael Zimmermann

geboren am 01. 07. 1958 in München

Eltern: Josef und Christine Zimmermann geb. Heilen

1965 - 1969 : Volksschule an der Zielstattstraße in München

1969 - 1978 : Thomas-Mann-Gymnasium in München

29. 6. 1978 : Reifeprüfung

1978 - 1984 : Studium der Zahnheilkunde an der Ludwig
Maximilian Universität in München

24. 2. 1984 : Approbation als Zahnarzt

